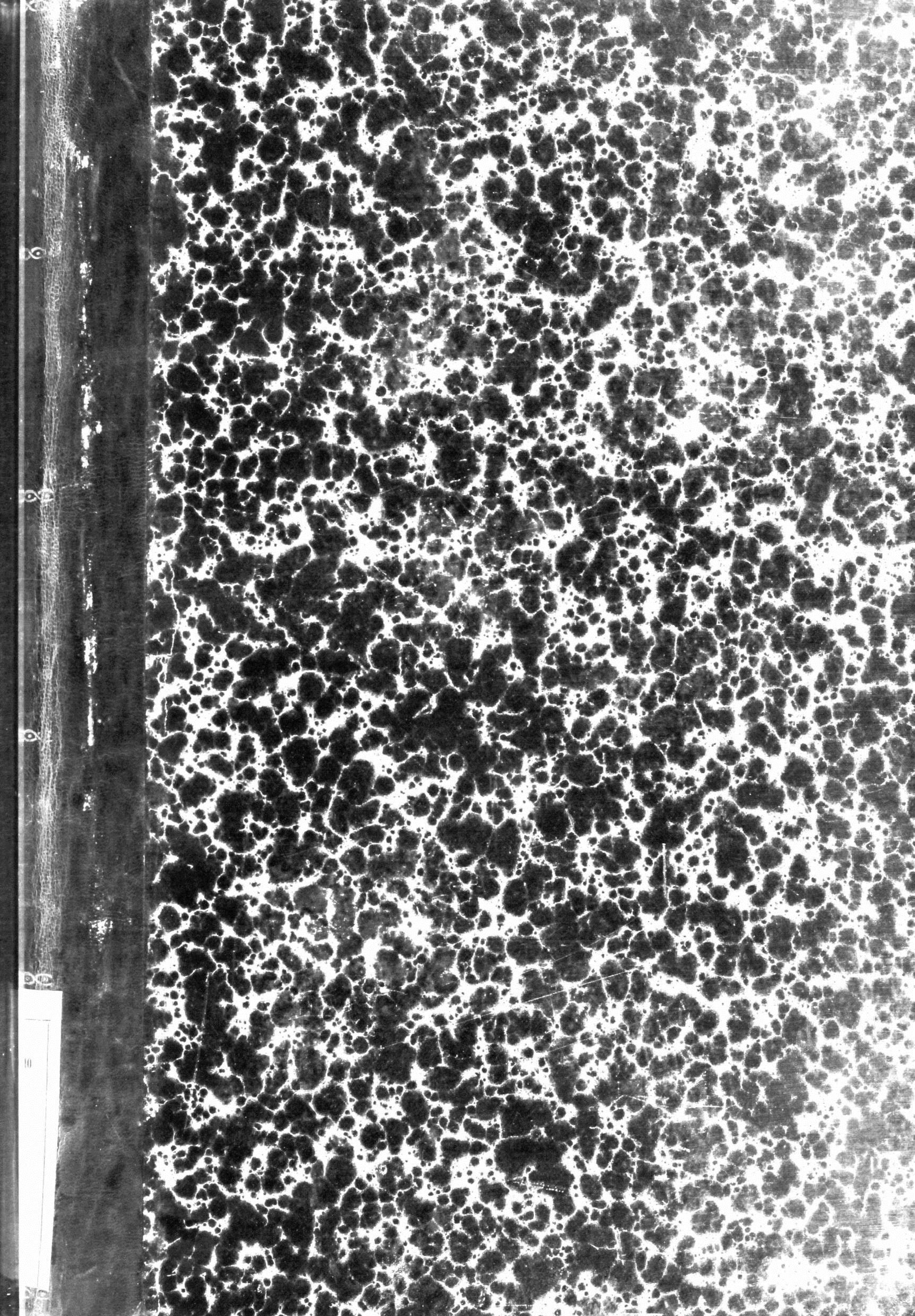



CARTOLERIA E LIBRERIA
GASTALDI
DI A. DIENA
TORINO
Via Berthollet

IL

POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI
DIRETTORE
DELLA R. CLINICA MEDICA DI ROMA

FRANCESCO DURANTE
DIRETTORE
DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO DI ROMA



SEZIONE MEDICA

Volume IX — Anno 1902

ROMA
N. 6 — Via del Caravita — N. 6

1902

Roma, 1902 — Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

COLLABORATORI EFFETTIVI

SEZIONE MEDICA

Volume IX

BACCELLI prof. **GUIDO**, Direttore della Clinica Medica della R. Università di Roma.

Alessi dott. U. (Istituto di Psichiatria e Medicina legale della R. Università di Pisa). Pag. 31.

Aporti dott. Ferrante (Clinica medica generale della R. Università di Parma). Pag. 471, 500.

Aporti dott. Silvio (Clinica medica generale della R. Università di Parma). Pag. 471, 500.

Ascoli prof. Vittorio (R. Istituto di clinica medica a Roma). Pag. 481.

Bacialli dott. Paolo (Istituto di Patologia generale della R. Università di Bologna). Pag. 16.

Benenati dott. Ugo (Istituto della II Clinica medica della R. Università di Napoli). Pag. 216, 241.

Caccini dott. Attilio (Arcispedale di S. Spirito in Sassia di Roma. Sezione Lancisi). Pag. 59.

Carreras dott. G. (Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Pisa). Pag. 385.

Crispino dott. M. (Istituto della II Clinica medica della R. Università di Napoli). Pag. 294.

De Giovanni prof. A., direttore dell'Istituto di clinica medica generale di Padova. Pag. 97.

Di Nola dott. Angelo (Manicomio di Roma). Pag. 80.

Dionisi dott. Antonio (Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Roma). Pag. 75, 283.

Ferrannini dott. Andrea, professore pareggiato di Clinica e Patologia medica nella R. Università di Napoli. Pag. 601.

Gallenga dott. Pietro (Regia Clinica medica di Roma). Pag. 11, 105, 574.

Galli dott. Giovanni (Istituto di Clinica medica della R. Università di Roma). Pag. 333.

Landi prof. L. (Istituto di Clinica medica generale della R. Università di Pisa). Pag. 385.

Lanzilotti Buonsanti dott. N., direttore della R. Scuola superiore di Medicina Veterinaria di Milano. Pag. 285.

Limoncelli dott. Giuseppe (Istituto Anatomo-patologico dell' Ospedale degli Incurabili di Napoli. Pag. 50.

Longo dott. Antonino (Clinica Pediatrica della R. Università di Roma). Pag. 269.

Magnanimi dott. Roberto (Istituto di Medicina legale della R. Università di Roma). Pag. 234.

Mariani prof. dott. F. (Istituto di Clinica medica della R. Università di Genova). Pag. 174.

Masini dott. M. U. (Istituto di Medicina legale della R. Università di Sassari). Pag. 316.

Novi prof. Ivo, prof. di farmacologia nella R. Università di Bologna. Pag. 238.

Pansini prof. Sergio (Istituto della II Clinica medica della R. Università di Napoli). Pag. 216, 241.

Pieri dott. A. (Istituto di Psichiatria e Medicina legale della R. Università di Pisa). Pag. 31).

Rivalta dott. Fabio, Medico primario dell'Ospedale civile di Cesena. Pag. 161.

Sabbatani prof. L. (Laboratorio di Farmacologia sperimentale della R. Università di Cagliari). Pag. 126, 458.

Sbriscia dott. Edmondo (Laboratorio batteriologico della Sanità pubblica in Roma). Pag. 401, 445, 487.

Scaffidi dott. Vittorio (Laboratorio di Patologia generale della R. Università di Roma). Pag. 372.

Schupfer prof. Ferruccio (Istituto di clinica medica della R. Università di Roma). Pag. 142, 145, 193.

Sorgente dott. P. (Clinica Pediatrica della R. Università di Roma). Pag. 324, 355, 408.

Spolverini dott. L. M., Assistente nella Clinica Pediatrica della R. Università di Roma. Pag. 130, 186.

Torri dott. O. (Istituto di Anatomia patologica della R. Università di Pisa). Pag. 535.

Trambusti prof. A., Direttore dell'Istituto di Patologia generale della R. Università di Palermo. Pag. 1, 429.

Valagussa dott. F. (Clinica Pediatrica della R. Università di Roma). Pag. 555.

Viola dott. Giacinto (Istituto di Clinica medica generale di Padova). Pag. 581.

INDICE ALFABETICO DEI LAVORI PUBBLICATI

SEZIONE MEDICA

Volume IX

Anno IX. Roma, gennaio 1902 Vol. IX-M. (fasc. 1-2).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Patologia generale della R. Università di Palermo
diretto dal prof. A. TRAMBUSTI

Sulla etiologia del noma.[1]

Ricerche del prof. A. TRAMBUSTI.

Le ricerche batteriologiche sul noma sono ormai assai numerose. I risultati però dei vari ricercatori non sono sempre concordi sulla specie microbica che sarebbe capace di determinare questa forma morbosa. Anzi le ricerche più recenti non deporrebbero in favore di un agente patogeno specifico, ma farebbero ritenere come più probabile che il noma potesse essere dovuto a specie microbiche differenti.

Prima di riferire brevemente i risultati delle mie indagini, credo utile di riportare per ordine cronologico i risultati batteriologici degli osservatori che mi precedettero nello studio di questo argomento onde poterli mettere in raffronto con quelli da me ottenuti.

Froriep nel 1844 trovò nel noma delle forme che somigliavano a spore di funghi.

Struch nel 1872 descrisse e ritenne come causa della malattia dei corpiciattoli rotondi che, alla pressione, lasciavano uscire un contenuto giallognolo.

Lingard in un caso di noma nell'uomo trovò gli stessi bacilli che insieme con Batt aveva trovato in ulcerazioni della lingua e della mucosa buccale dei vitelli.

Ranke nel 1888, nelle sezioni dei tessuti nomatosi e proprio lungo la linea di confine tra la parte sana e quella necrosata, trovò numerosissimi cocchi resistenti alla decolorazione col metodo di Gram.

(1) Comunicazione fatta alla Società Siciliana d'Igiene il 5 maggio 1901.

Schimmelbuch nel 1889 isolò pel primo, in un caso che gli occorse di osservare, un bacillo di forma e dimensioni variabili che si decolorava col Gram. Questo bacillo si sviluppa sull'agar in larghe colonie color porcellana, non fonde la gelatina, non intorbida il brodo, non coagula il latte. Sul siero di sangue coagulato si sviluppa a forma di germogli ai lati della striscia. Nei conigli dà luogo a processi infiammatori locali. Non produce gangrena.

Martin isolò, in seguito, questo microrganismo in un caso di noma consecutivo a morbillo.

Gravitz nel 1890 isolò dai tessuti gangrenosi bacilli simili a quelli della difterite dei vitelli.

Rossi nel 1892 trovò in due casi di noma, e più specialmente nella zona necrotica, un cocco ed un bacillo. Così l'uno come l'altro resistevano alla decolorazione col Gram. Il bacillo, sottilissimo, misurava appena un diametro maggiore dell'altro e spesso si presentava in forma di diplobacillo.

Bartels nel 1892 trovò dei bacilli riuniti a catena.

Elder nel 1893 non riuscì a coltivare i microrganismi che con l'esame istologico aveva riscontrato al confine della gangrena e che si presentavano sotto forma di bacilli lunghi e sottili non resistenti alla decolorazione col Gram.

Foote nel 1894 riscontrò pure al confine della gangrena dei bacilli che resistevano alla decolorazione col Gram.

Babes e Zambilovici nel 1895 in due, dei tre casi di noma studiati, trovarono un bacillo corto ad estremità arrotondate, non resistente alla decolorazione coi metodi di Gram, Weigert e Ziehl; nel terzo caso trovarono solo stafilococchi, streptococchi ed un saccaromices.

Guizzetti nel 1896 studiò sei casi di noma. Dalle culture del materiale prelevato al confine della gangrena questo autore ebbe nel 3° caso il bacillo di Babes e Zambilovici, gli stafilococchi piogeni aureo e albo, e tre specie di bacilli non identificati; nel 4° il bacillo difterico (varietà breve) in abbondanza, poche colonie di stafilococchi aureo e albo e rare colonie di *proteus vulgaris* e di *b. mesentericus;* nel 5° il bacillo difterico (varietà breve), lo stafilococco piogeno aureo, lo stafilococco albo e lo streptococco piogeno; nel 6° il b. pseudodifterico, i soliti stafilococchi e streptococchi, rare colonie di *b. mesentericus* e di *proteus.*

Nei tagli, il Guizzetti trovò costantemente al confine della gangrena un bacillo sottile ad estremità appuntate, lungo 3-4 μ che si decolora col Gram e resta invece colorato nol metodo di Weigert per la fibrina. Di tale microrganismo a cui Guizzetti attribuisce una grande importanza nella etiologia del noma, egli non potè ottenere la cultura.

Simonini nel 1897 al confine della gangrena trovò lo stesso microrganismo descritto da Guizzetti, ma come lui, non ne ottenne la cultura.

Nicolaysen Lyder nel 1897, tanto col metodo di Löffler che con quello di Gram riscontrò molti cocchi e bacilli al confine della gangrena da cui, nei due casi studiati, riuscì ad isolare un bacillo che non era patogeno per gli animali e che restava colorato col metodo di Gram.

Schmidt nel 1898 trovò al confine della gangrena dei bacilli corti, sottili, arrotondati all'estremità, ma dalle culture non ottenne altro che dei cocchi.

Freymuth e Petruschy pure nel 1898, in un caso di noma secondario a morbillo, isolarono il bacillo della difterite dotato di scarso potere patogeno e il coli, e in un altro caso, secondario ad una infezione tifoide molto grave, ottennero dal tessuto necrotizzato lo stafilococco p. aureo, il bacillo di Löffler di scarso potere patogeno ed un bacillo pseudodifterico.

Comba nel 1899 in 7 casi di noma non potè mai ottenere dalle culture i bacilli coltivati da Schimmelbuch, Babes e Zambilovici, e dal Fraymuth e Petruschy.

Le specie che egli ha isolato sono i comuni piogeni (stafiloccocco aureo e albo, streptococco), e alcune varietà di cocchi e bacilli non dotati di proprietà patogene per gli animali da esperimento tranne di un bacillo *a*, che il Comba isolò nel primo caso dal margine della gangrena.

Questo bacillo è tozzo, ha una lunghezza da 1.4 a 2.8 μ, è immobile, non si decolora col Gram, dà sulla superficie dell'agar una colonia grigia appena rilevata, si sviluppa in gelatina anche alla temperatura dell'ambiente, dando ramificazioni perpendicolari alla linea di innesto; non fonde; intorbida leggermente e uniformemente il brodo. Una brodocoltura di 5 giorni per iniezione intraperitoneale uccide alla dose di mezzo cmc. un topolino. La stessa dose iniettata sottocute produce un'escara locale della quale l'animale guarisce. La cavia e il coniglio muoiono per setticemia in 24 ore in seguito alla iniezione intraperitoneale. Non muoiono per iniezione sottocutanea. Nell'esame delle sezioni microscopiche, solo in tre casi fra i cinque studiati, Comba trovò al confine della gangrena dei bacilli sottili simili a quelli descritti da Guizzetti e ritrovati pure da Simonini e da Schmidt.

Dai risultati così diversi ottenuti fino ad oggi nelle ricerche batteriologiche sul noma, non si può certamente concludere che per questa forma morbosa esista una specie batterica costante che ce ne possa spiegare la etiologia; nè con i microrganismi isolati, anche di quelli che avevano un certo potere patogeno, nessuno degli autori è stato capace di riprodurre sperimentalmente una forma morbosa che presentasse tutti i caratteri della forma morbosa che siamo soliti riscontrare nell'uomo.

*
* *

Le mie ricerche si riferiscono ad un caso di noma che, per la gentilezza del collega dott. Carini, mi fu dato di osservare nel febbraio di quest'anno.

Riporto alcuni dati clinici che si riferiscono al caso in parola.

M..... Giuseppa, di anni due e mezzo, da Palermo.

Anamnesi. — Nulla di notevole nel gentilizio. Il padre assicura di non avere avuta alcuna malattia. La madre ha avuto un aborto seguito da 4 parti normali. La bambina nacque sana e ben conformata. All'età di 18 mesi i parenti si accorsero che l'arto inferiore di destra era divenuto paralitico. Questa paralisi non fu però preceduta da fenomeni degni di nota.

Verso gli ultimi del gennaio di quest'anno la madre notò una piccola ulcerazione sulla mucosa gengivale, corrispondente al dente incisivo superiore mediano di destra Tale ulcerazione determinò più tardi la caduta dell'incisivo, ma non andò estendendosi in modo allarmante altro che nei tre giorni che precedettero

l'ingresso della piccola inferma nell'Ospedale dello Spasimo, dove fu ricoverata il 18 febbraio in condizioni gravissime.

Stato presente. — Denutrizione generale Colorito della pelle giallo terreo: faccia edematosa specialmente in corrispondenza delle palpebre inferiori e alla radice del naso. La pinna nasale di destra e il setto sono completamente distrutti da un focolaio gangrenoso che manda un odore fetidissimo. Mancano i 4 incisivi superiori e il canino di sinistra ed il bordo alveolare superiore è completamente distrutto. Inferiormente mancano gli incisivi e il canino di destra. L'orlo alveolare è pure in gran parte distrutto. Grave degenerazione del sensorio. Polso piccolo e frequente.



Date le condizioni gravissime in cui si trova la piccola inferma si rinunzia a un più completo esame obbiettivo per quello che riguarda gli organi toracici e addominali. L'ammalata infatti muore sei ore dopo il suo ingresso nell'ospedale.

Necroscopia. — Cadavere profondamente denutrito. Il labbro superiore è completamente scollato dal mascellare corrispondente. La gangrena è estesa alle parti molli che ricoprono la faccia anteriore del mascellare superiore e alla cavità nasale. Mancano, come si è di già notato, i 4 incisivi superiori e inferiori, il canino superiore di sinistra e il canino inferiore di destra. Nessuna lesione nel resto della cavità boccale, nè nella cavità faringea. Lieve tumefazione delle glandole linfatiche sottomascellari.

Il cervello non presenta nulla degno di nota. Piccoli focolai circoscritti di bronco pneumonite ai lobi inferiori dei due polmoni. Nelle cavità ventricolari del cuore si trovano pochi grumi misti. Il miocardio è pallido, flaccido. Fegato noce moscata. Milza alquanto aumentata di volume ma non flaccida. Reni pallidi, la sostanza corticale è alquanto aumentata di spessore. Stomaco e intestini vuoti e anemici.

Reperti istologici.

Le osservazioni istologiche furono fatte sui pezzi prelevati dai vari organi e dal focolaio gangrenoso e fissati convenientemente parte in alcool assoluto, parte in Flemming e parte in sublimato per poter procedere poi alle varie colorazioni dei tagli.

All'esame dei tagli praticati nei vari organi, tranne qualche lieve fatto degenerativo, non risultò niente che fosse degno di nota.

L'esame dei tagli praticati in corrispondenza del limite di confine del focolaio gangrenoso lascia scorgere una vasta zona necrotica la quale va degradando verso il tessuto sano, senza che fra di essa e i tessuti normali esista un confine ben netto.

Alcuni autori hanno trovato una linea di confine ben netta per la presenza anche di una infiltrazione parvicellulare molto spiccata.

Questa infiltrazione parvicellulare era invece molto scarsa nel mio caso.

La zona necrotica era costituita da una sostanza amorfa alquanto granulosa debolmente tingibile con l'eosina e in mezzo a cui si poteva scorgere ancora il residuo di qualche fibra connettivale e di qualche vaso. Non osservai alcun reticolo fibrinoso. Nei punti dove la necrosi era meno avanzata trovai molte venuzze trombosate più o meno completamente e con degenerazione ialina della tunica media. Le lesioni vasali diminuivano di intensità verso i tessuti sani.

Reperti batteriologici.

Questi reperti si riferiscono alla ricerca dei microrganismi nei tagli microscopici dei tessuti gangrenosi, all'esame su vetrini del materiale prelevato dai vari punti del focolaio gangrenoso, alle ricerche culturali, agli innesti del tessuto gangrenoso negli animali.

Esame delle sezioni. — Le sezioni dei pezzi fissati in alcool assoluto e colorite col Löffler lasciano scorgere, al limite esterno del tessuto gangrenoso, un numero considerevole di piccoli bacilli corti stivati gli uni contro gli altri. Tali bacilli, invece di essere distribuiti irregolarmente nel tessuto, costituiscono una linea nettissima verso il tessuto stesso in cui il processo necrotico è già avanzato. Questa fitta schiera di piccoli bacilli resta colorata nelle sezioni trattate col metodo di Gram.

Esame dei vetrini. — Il materiale prelevato dal centro del focolaio gangrenoso è ricchissimo di specie batteriche le più diverse, alcune resistenti al Gram, altre no. I preparati colorati col Löffler o con lo Ziehl lasciano scorgere anche molti sottili spirilli di cui non si riscontrano altro che rari individui nei preparati fatti col materiale prelevato dal confine, in cui invece abbondano bacilli piccolissimi aventi un diametro appena il doppio dell'altro e resistenti alla decolorazione col Gram.

Esami culturali. — Come il numero delle specie che si riscontrano nel noma va diminuendo a mano che si procede dal centro della gangrena verso i tessuti sani, così io feci le ricerche sul materiale prelevato dalla zona di confine. Feci anche delle ricerche dal sangue del cuore e dei vari organi. Gli isolamenti furono fatti in agar semplice, in agar glicerinato, in gelatina.

I resultati delle ricerche fatte col materiale prelevato al confine della gangrena, tanto in vita quanto subito dopo la morte della piccola inferma, furono i seguenti:

Numerose colonie di un bacillo corto immobile che descriverò più sotto.

Scarse colonie di strafilococco p aureo e albo.

Qualche rara colonia di *proteus vulgaris.*

Rarissime colonie di un bacillo che non mostrò di avere alcuna proprietà patogena.

Dal sangue del cuore si ottenne il bacillo sopraricordato.

Innesti negli animali dei pezzi di tessuto prelevato dal confine della gangrena.

I conigli a cui si innestò sottocute qualche pezzo di tessuto gangrenato morirono in 24 ore con vasti focolai gangrenosi al punto d'innesto.

Dal sangue del cuore di questi animali si ottenne sempre il bacillo sopra ricordato e di cui riferisco i caratteri biologici e culturali.

MORFOLOGIA E BIOLOGIA DEL BACILLO ISOLATO.

Il microrganismo da me isolato assume di solito, nei comuni terreni di nutrizione, l'aspetto di un bacillo corto ad estremità arrotondate di 2 μ di lunghezza e due volte più lungo che largo (V. Tav. Fig. 1). Alcune volte, in una stessa coltura, frammiste alle forme brevi, si trovano forme lunghe spiccatamente bacillari. Più numerose delle forme lunghe sono le forme brevi nelle quali il diametro longitudinale supera così di poco il diametro trasversale che il microrganismo ha più l'aspetto di un cocco che di un bacillo.

Il bacillo esaminato a goccia pendente non appare dotato di movimento. Difatti la colorazione col metodo di Bowhille e con quello di Nicolle e Morax non lascia scorgere la presenza di ciglia vibratili.

Si colora bene con tutte le soluzioni coloranti, resiste alla decolorazione col metodo di Gram.

Si sviluppa rigogliosamente alla temperatura di 37° ma si sviluppa assai bene anche ad una temperatura di 20°. A quest'ultima temperatura le culture su patate e su chiaro d'uovo coagulato sono assai caratteristiche. Nelle brodoculture di 5 giorni tenute a 37° si trovano traccie di indolo.

Non si è mai riscontrato alcun accenno alla formazione di spore.

Brodoculture di 24 ore a 37°, tenute a 60° per 20 minuti perdono la loro vegetabilità.

Le culture in brodo di 10 giorni muoiono solamente se tenute a 70° per 20 minuti mentre resistono alla temperatura di 60° per 20 minuti e a 70° per 10.

È un microrganismo aerobio. Le seminagioni fatte coi soliti metodi in uso per la cultura degli anerobi sono rimaste sterili.

Culture in gelatina. — Lo sviluppo del microrganismo su le piastre di gelatina è molto caratteristico. Le colonie si sviluppano bene alla temperatura di 20° e tendono ad allargarsi in superficie mantenendosi pianeggianti tranne del centro germinativo che è di aspetto alquanto rugoso. Il contorno delle colonie è sinuoso e frastagliato (V. Tav. Fig. 2 e 3), il colore si mantiene grigiastro trasparente, talvolta lievemente fluorescente.

Non ho mai riscontrato alcun accenno a fluidificazione della gelatina neanche intorno alle vecchie colonie.

Tali colonie hanno sempre una superficie umida ed una consistenza mucillagginosa.

Le colonie profonde conservano sempre i contorni regolarmente circolari.

Nelle culture per infissione, già fino dal secondo giorno a 20°, lungo il tratto

dell'infissione e su la superficie del mezzo nutritivo lo sviluppo è assai spiccato. Dopo una settimana, alla stessa temperatura, la colonia ha invaso tutta la superficie del mezzo nutritivo. Lungo il tratto d'infissione la colonia assume un aspetto granuloso.

Culture in agar. — Le culture in agar su piastra a 20° sono meno caratteristiche di quelle in gelatina. A differenza però di queste ultime il centro germinativo di ogni singola colonia è più evidente. Le colonie sono anche in questo caso appena rilevate e presentano costantemente un alone periferico tenuissimo, trasparente, lievemente granuloso. I contorni della colonia non presentano mai l'aspetto così spiccatamente frastagliato delle culture in gelatina.

Le culture su piastra di agar tenute a 37° dopo 24 ore si presentano rotonde a bordi regolari, alquanto rilevate sulla superficie del mezzo nutritivo, di consistenza mucillagginosa e di colorito bianco-grigiastro più spiccato.

Nelle culture in agar per infissione si ha il solito rigoglioso sviluppo in superficie, ma il tratto di infissione si presenta più omogeneo di quello che si riscontra in gelatina.

Culture su agar glicerinata. — Le culture per strisciamento in agar glicerinata dopo 24 ore a 37° sono assai bene sviluppate, meno rigogliosamente però che sull'agar semplice. Le colonie assumono inoltre un colorito più grigiastro e sono meno rilevate.

Culture su siero di sangue solidificato. — Anche su questo mezzo nutritivo come sull'agar glicerinato lo sviluppo del microrganismo a 37° non è così rigoglioso come negli altri più comuni mezzi di cultura Le colonie sono anche in questo mezzo meno rilevate.

Culture su patate. — Su questo mezzo nutritivo il microrganismo si sviluppa rigogliosamente a 37° sotto forma di un tenue strato umido grigiastro appena visibile che tende ad allargarsi assai rapidamente in superficie. A questa temperatura nè la colonia nè il mezzo nutritivo presentano alcuna modificazione di colorito.

Più caratteristiche sono invece le colonie che si sviluppano sulla patata alla temperatura di 20°. Già fino dal quarto giorno a questa temperatura le colonie invece di essersi estese in superficie si presentano alquanto rilevate, di consistenza mucillagginosa filante e di un colorito giallo-ocra chiaro: colorito che si fa alquanto più scuro nelle colonie più vecchie.

Culture su bianco d'uovo coagulato. — Anche su questo mezzo nutritivo il microrganismo si sviluppa assai bene. Alla temperatura di 37° lo sviluppo è più rigoglioso; a 20° invece è più lento, ma le colonie assumono anche qui, a questa temperatura, un aspetto più caratteristico. Già dopo 5 giorni infatti la colonia appare assai rilevata sul mezzo di cultura sotto forma di callotta di colorito giallo-ocra chiaro e di consistenza mucillagginosa e filante.

Culture in brodo. — Il microrganismo vegeta molto bene in questo terreno nutritivo che intorbida uniformemente e nel quale, solamente però nelle culture molto vecchie, dà luogo alla formazione di una pellicola assai resistente.

Culture nel latte. — Nel latte il microrganismo si sviluppa bene senza produrre però, anche dopo molto tempo, alcuna coagulazione. Il latte presenta reazione acida.

Culture nell'acqua peptonata con lattosio e fenolftaleina, secondo il metodo di Abba. — Dopo alcuni giorni il mezzo nutritivo appare completamente scolorato.

Culture in agar con lattosio e tintura di tornasole (metodo di Wiertz). — Il mezzo nutritivo si va mano mano scolorando all'intorno della colonia.

Culture in acqua peptonata con mannite al 0.5 %. — Dopo qualche giorno la reazione del mezzo nutritivo è fortemente acida.

Potere patogeno del microrganismo.

Il microrganismo da me isolato nel caso di noma, è patogeno per gli animali di laboratorio (cavie, conigli, cani). Questa proprietà patogena, a pari grado di virulenza, varia, naturalmente, per le varie specie e a seconda del modo di inoculazione.

La specie che si è mostrata più recettiva è stato il coniglio e, sul coniglio furono eseguite la maggior parte delle esperienze a cui mi riferisco.

Infezione intravenosa. — Le iniezioni di 1 cc. di brodocultura di 24 ore nella vena marginale dei conigli di kg. 1 $^1/_2$ di peso determina la morte degli animali in circa 24 ore con tutti i caratteri di una infezione setticoemica. Allo esame batteriologico si ricava il microrganismo in coltura pura dal sangue del cuore, e dai vari organi.

Il passaggio attraverso il coniglio esalta la virulenza del microrganismo in modo che, dopo 4 passaggi, $^1/_2$ cc. di brodocultura di 24 ore iniettato nella vena marginale di un coniglio di kg. 1 $^1/_2$ di peso lo uccide in meno di 7 ore.

Infezione peritoneale. — L'infezione per la via peritoneale è più grave della precedente perchè una brodocultura alla dose di 1 cc. uccide un coniglio di circa kg. 1 $^1/_2$ in 24 ore, uccide un coniglio dello stesso peso in meno di 7 ore se viene iniettata nel peritoneo. All'autopsia si trova uno scarso essudato emorragico nella cavità peritoneale con iniezione vasale del peritoneo.

Dal sangue del cuore e dai vari organi si ottengono culture pure del solito microrganismo.

Infezione sottocutanea. — Questo modo di infezione determina la morte degli animali in un tempo più breve che l'infezione endovenosa. Un cc. di brodocultura che uccide un coniglio di circa kg. 1 $^1/_2$ in 24 ore se introdotto per le vene, uccide un coniglio dello stesso peso in meno di 20 ore inoculato per la via sottocutanea. All'autopsia si riscontra al luogo dell'iniezione un vasto essudato siero emorragico. All'esame batterioscopico dell'essudato si trova una gran quantità dei soliti bacilli che si possono isolare in coltura pura dal sangue del cuore e dai vari organi.

* * *

Da quanto ho sopra riferito risulta evidentemente che il bacillo da me isolato nel noma, per inoculazione sottocutanea o peritoneale o endovenosa produce la morte del coniglio per infezione setticoemica senza dare la forma gangrenosa caratteristica di quella malattia.

Questo mi convinse, ciò che del resto era stato provato dai resultati dei ricercatori che mi precedettero, che per determinare il noma non bastava l'azione di una determinata specie microbica ma occorreva il concorso di vari microrganismi.

La sede stessa di questa speciale forma morbosa dimostra come l'associazione batterica sia inevitabile.

Per ricercare quale fosse l'importanza del bacillo da me isolato in associazione con altri microrganismi che sono soliti riscontrarsi nelle cavità comunicanti con l'esterno, praticai l'inoculazione del bacillo, mediante scarificazioni, tanto nella mucosa gengivale quanto in quella nasale di quattro conigli.

L'inoculazione si praticò tenendo per qualche minuto applicato sulla superficie scarificata delle mucose un batuffolo di cotone imbevuto di una brodocoltura del microrganismo da me isolato.

I primi due giorni dall'innesto la reazione locale fu di poca entità; al quarto e quinto giorno invece il processo necrotico si manifestò in modo evidente. I conigli intanto deperivano sensibilmente e perdevano di peso.

Al 15° giorno dall'innesto si trovò morto uno dei conigli che mentre al momento della inoculazione pesava 900 grammi, subito dopo morto ne pesava 750.

Al 19° giorno morirono due altri conigli, dei quali uno aveva perduto in peso circa 200 grammi, l'altro 180.

Il quarto coniglio morì al 33° giorno. Il peso era disceso da 1720 a 1060.

Tutti quanti questi conigli presentarono una marcata ipotrofia, e in corrispondenza del punto della inoculazione un vasto focolaio necrotico interessante le parti molli e il mascellare superiore che si trovò in parte eroso.

Nell'ultimo coniglio la gangrena era molto più estesa che negli altri e l'odore che tramandava era quello caratteristico del noma.

Le culture fatte col materiale prelevato dal centro del focolaio necrotico dettero in prevalenza colonie di stafilococco aureo e albo: quelle fatte dalla zona di confine oltre a qualche stafilococco dettero in prevalenza i soliti bacilli caratteristici che furono in due casi isolati anche dal sangue del cuore.

Nell'ultimo coniglio oltre degli stafilococchi si ottenne dal centro della gangrena anche un discreto numero di colonie di *proteus vulgaris*.

L'esame microscopico dei tagli del tessuto al limite della gangrena fece rilevare la presenza dei soliti piccoli bacilli resistenti al Gram. Al di là della linea occupata da questi microrganismi il tessuto appare per un buon tratto in via di necrosi. L'infiltrazione parvicellulare è scarsa.

***

Quest'ultima serie di ricerche dimostra come il microrganismo da me isolato, possa in date condizioni di associazione, riprodurre sperimentalmente il noma quale finora non è stato ottenuto da nessuno degli autori che mi precedettero sia per quanto riguarda il decorso della forma morbosa, quanto l'estensione e la gravità del processo gangrenoso.

È probabile che anche altri microrganismi, quali sono quelli isolati dagli altri autori possano, in condizioni sperimentali opportune, riprodurre la forma caratteristica del noma.

Rimane ora a stabilire quale delle varie specie microbiche (stafilococchi, streptococchi, protei, ecc.) riscontrati nel focolaio gangrenoso abbiano maggior importanza in questa associazione coi vari microrganismi riscontrati al limite della gangrena.

Conto di risolvere questa questione, per quanto riguarda il bacillo da me isolato, in un'altra serie di ricerche che ho già iniziate.

Mi pare intanto che, in base ai risultati da me ottenuti e in base a quelli ottenuti dagli autori che mi precedettero, sia lecito concludere che il noma non si deve considerare come una malattia specifica ma come una forma di gangrena la quale può essere determinata da vari microrganismi patogeni in associazione con le specie microbiche facili a riscontrarsi nelle cavità del nostro organismo comunicanti con l'esterno.

Palermo, agosto 1901.

BIBLIOGRAFIA.

1. Babes et Zambilovici. *Recherches sur le noma.* Annales de l'Institut de Pathologie et de Bactériologie de Bucarest, 1895.
2. Bartels. *Ueber Noma.* Inaug. Dissertation, Göttingen, 1892.
3. Comba. *Osservazioni cliniche, istologiche e batteriologiche in sette casi di noma delle guancie.* Sperimentale, Archivio di biologia, anno LIII, 1899, fascicolo 2.
4. Freymuth und Petruschky. *Ein Fall von Vulvitis gangraenosa (Noma genitalium) mit Diphtheriebacillenbefund. Behandlung mit Heilserum, Heilung.* Deutsche med. Wochenschrift, 1898, n. 15.
5. Froriep. Chirurg. Kupfertafeln. Tafel 438 und 439, 1844.
6. Gravitz. Deutsche med. Wochenschrift, 1890, n. 15.
7. Guizzetti. *Ricerche batteriologiche ed istologiche nel noma.* Il Policlinico, 1896, vol. III-M, fasc. 9 e 10.
8. Idem. *Nuove ricerche batteriologiche nel noma.* Il Policlinico, 1897, vol IV-C, fasc. 3.
9. Idem. *Per l'etiologia e la patogenesi del noma.* Terza serie di ricerche. Il Policlinico, 1898, vol. V-C, fasc. 10 e 11.

   Lingard, citato da Rossi.
10. Martin. *Un cas de noma guéri.* Revue médicale de la Suisse romande. Avril 1897.

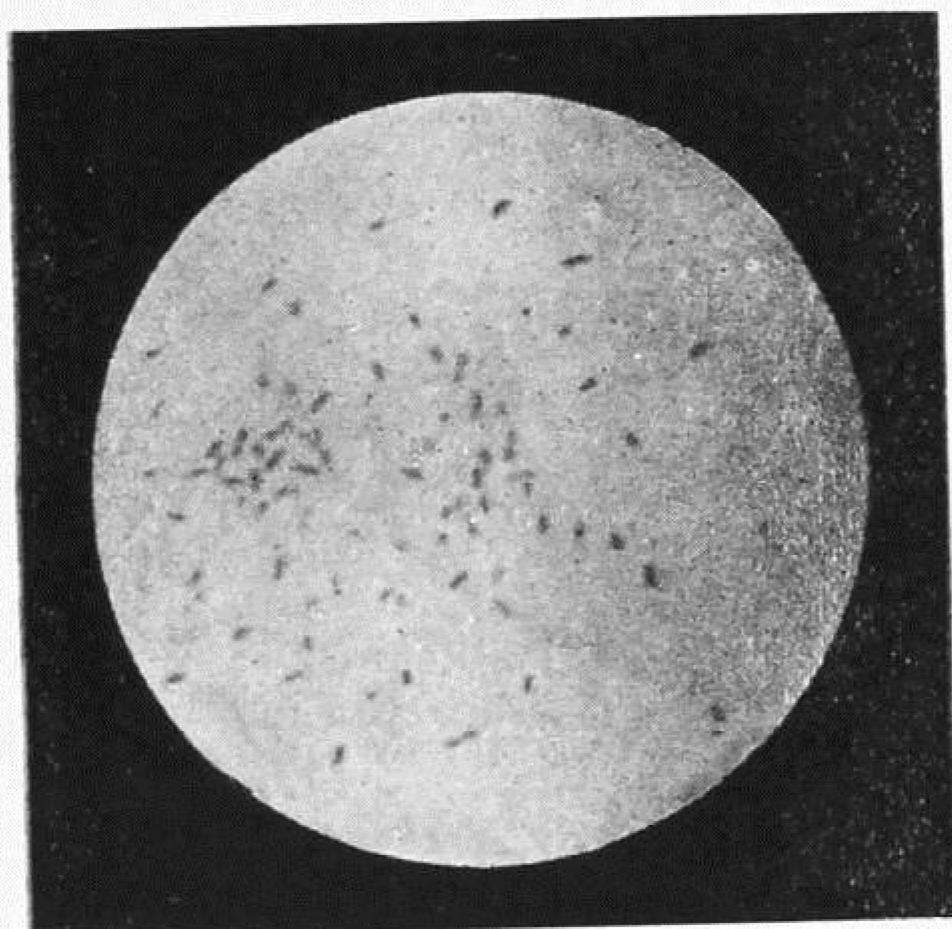


Fig. 1. – Bacilli isolati dal confine della gangrena. Cultura in brodo

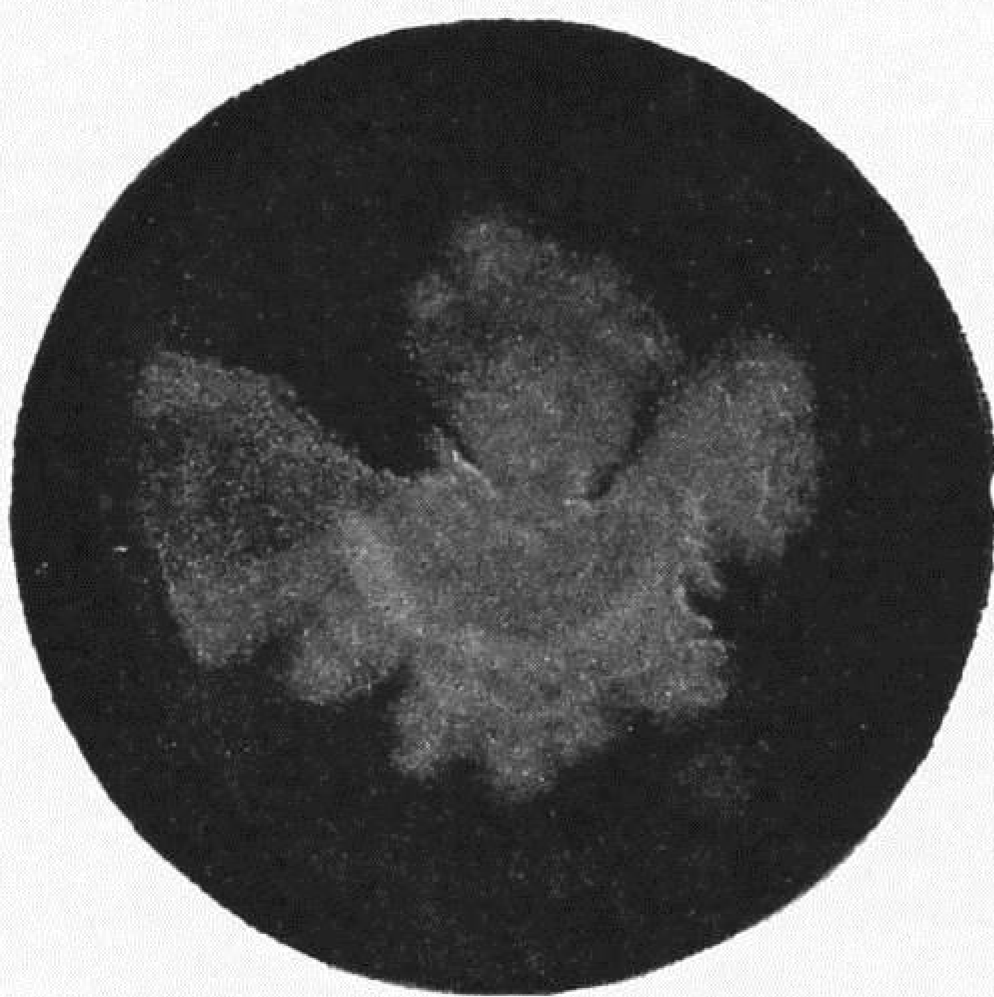
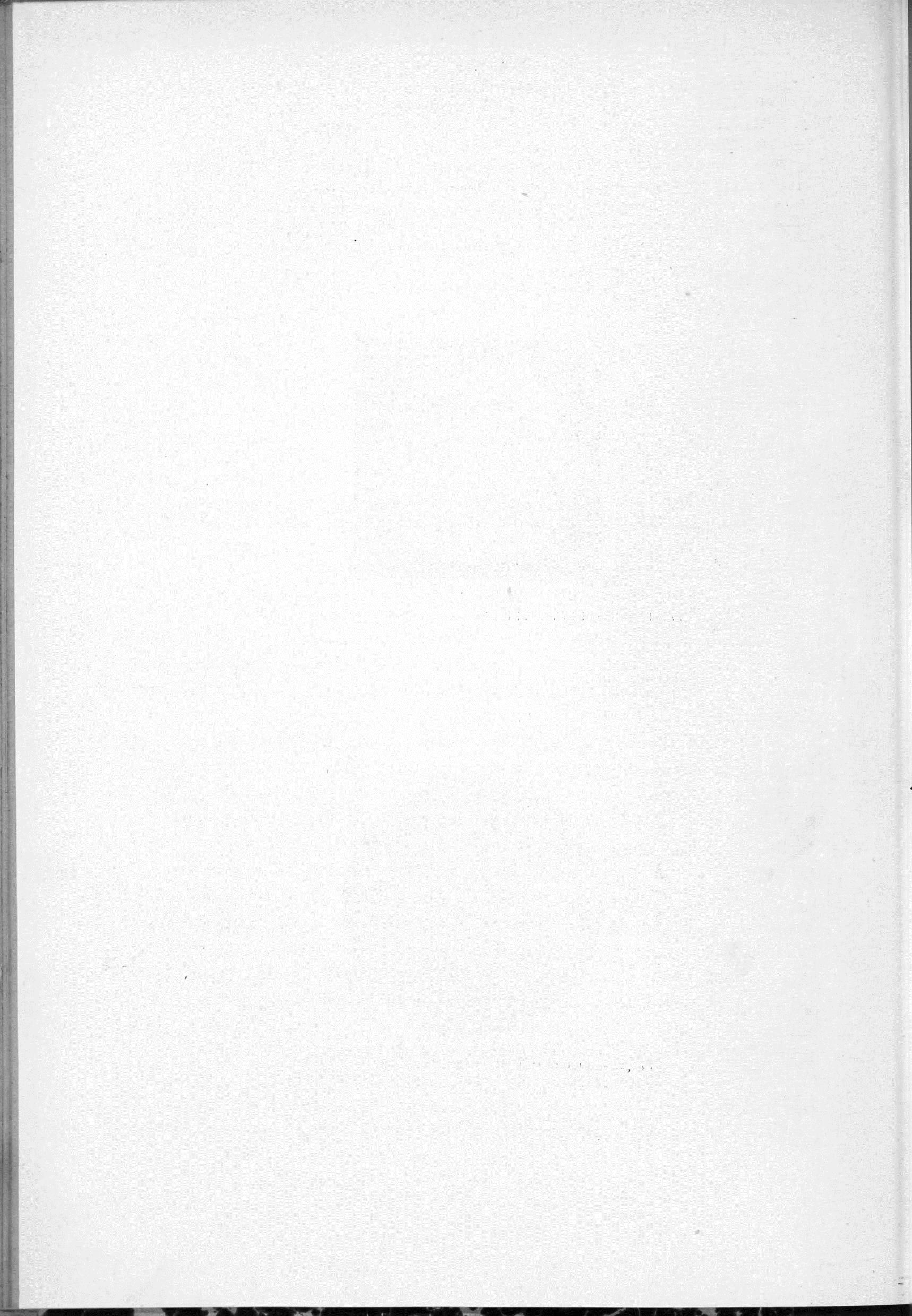


Fig. 2. — Cultura su piastra di gelatina dopo 6 giorni a 20°.



11. Nicolaysen Lyder. *Ueber Noma.* Norsck. Mag. f. Lägeridensk H. R. M. 2, pag. 137, 1896. Riassunto nel Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1897, Bd. XLIV, Heft 3-4.
12. v. Ranke. *Zur Aetiologie und pathologischen Anatomie des nomatödes Brandes.* Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1888, Bd. XXVII, Heft 3.
13. Rossi. *Ricerche batteriologiche sul noma.* Riforma medica, 1892, vol. III, pag. 459.
14. Schimmelbuch. *Ein Fall von Noma.* Deutsche med. Wochenschrift, 1889, n. 26.
15. Schmidt. *Ueber Noma.* Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1898, Bd. XLVIII, Heft 1.
16. Simonini. *Sopra un caso di noma nel decorso della pertosse.* La Pediatria, 1897, n. 11.
17. Struch. *Ueber Noma und deren Pilze.* Inaug. Dissertation, Göttingen, 1872.

II.

Regia Clinica Medica di Roma
diretta dal Prof. G. BACCELLI

Ricerche sulla funzionalità gastrica in uno smilzato

del dott. PIETRO GALLENGA, assistente.

La milza è uno degli organi dell'economia animale le cui funzioni sono più varie e numerose, come avviene per il fegato, ma di esse quasi nessuna è completamente conosciuta e molte certamente sono ancora del tutto ignote.

Fin dalla antichità medica si credette che la milza avesse una parte importante nella digestione, tanto che essa era nei vecchi trattati di anatomia collocata tra gli annessi del canale digerente insieme al fegato e al pancreas. Così pure è antica l'osservazione che i malati con ipertrofia splenica palustre digeriscono male e poco desiderano le sostanze albuminoidi « *qui tertiana laborant non vescuntur bubula carne.* »

Negli ultimi tempi i fatti notevoli dimostrati sulla parte che la milza ha nella ematolisi ed ematogenesi e la sua evidente partecipazione a diverse forme morbose specialmente a quelle infettive acute ed epatiche, fecero passare in seconda linea le questioni riferentisi alla digestione e gli studi si rivolsero quasi esclusivamente a ricercare i rapporti della milza col sangue e i suoi vari componenti e a stabilire come e perchè intervenga in modo tanto importante nelle infezioni.

Qualche ricercatore però ha continuato anche a indagare se e come la milza possa influire sulla funzione digerente, come farebbero anche supporre *a priori* i suoi capitali rapporti col circolo portale e quindi con

gli organi massimi della digestione. Le ricerche sono precipuamente di due ordini: quelle intorno ai rapporti funzionali della milza con il pancreas e quelle intorno ai suoi rapporti con lo stomaco.

Non è mia intenzione qui di occuparmi per extenso della prima e solo accennerò che dopo la constatazione fatta da Corvisart (1) nel 1857, della congestione splenica nel periodo digestivo Schiff (2) nel 1862, notò un accrescimento progressivo del potere proteolitico del pancreas, parallelo alla congestione splenica, e quindi sospettò nella milza la formazione di una sostanza utilizzabile dal pancreas per formare la tripsina. La scoperta del tripsinogeno fatta da Heidenheim fece dubitare della asserzione di Schiff, ma Herzen (3) con numerose ricerche stabilì che la protripsina si forma continuamente e si accumula nel pancreas indipendentemente dalla milza, ma che si trasforma in tripsina attiva in seguito e in proporzione della congestione splenica. Nell'animale vivente l'influenza del secreto splenico sarebbe una condizione *sine qua non* per la trasformazione dello zimogeno in tripsina.

L'infuso di pancreas di cane digiuno, carico di protripsina diviene digestivo aggiungendovi dell'infuso di milza. Questa sostanza di origine splenica sarebbe contenuta specialmente nel sangue della V splenica degli animali in digestione. Herzen con nuove ricerche confermò i fatti da lui stabiliti (4).

Risultati contradditorî furono ottenuti da altri osservatori (Lussana, Schindeler, Ewald, Popelski), ma, secondo Luciani, essi si possono spiegare con le diverse condizioni sperimentali.

Recentemente Gachet e Pachon (5) portarono nuovi fatti in sostegno della teoria di Schiff, con numerose e acute esperienze oltre che *in vitro*, *in vivo*. Aggiungendo macerazione splenica a macerazione di pancreas di animale smilzato e con potere proteolitico lento, videro aumentare e affrettarsi questo potere: questa esperienza verrà poi ricordata. Essi però ritengono che il pancreas anche in pieno periodo digestivo non contenga inizialmente tripsina e concludono che si tratti di una secrezione splenica interna, di natura fermentativa che trasforma lo zimogeno in tripsina ed è indispensabile alla digestione pancreatica degli albuminoidi. Badano

---

(1) Citato da LUCIANI, da HERZEN.

(2) LUCIANI. Trattato di fisiologia. (Cap. *Le secrezioni esterne digestive*). Società editrice Dante Alighieri, Roma.

(3) HERZEN. *Sulla digestione dell'albumina effettuata dal succo pancreatico e sulla funzione della milza.* L'Imparziale, anno X, 1870.

(4) HERZEN. *La digestion tryptique des albumines et la sécrétion interne de la rate.* (Revue gen. des scienc. pures et appliquées, 1895).

(5) GACHET. *Du rôle de la rate dans la digestion pancréatique de l'albumine.* Thèse de Bordeaux, 1897. — GACHET e PACHON. *Sur la sécrétion interne de la rate à fonction pancréatogène.* (Arch. de phys. X, pag. 363). — GACHET e PACHON. *Existence et nature de la sécrétion interne de la rate à fonction trypsinogène.* (Soc. de biol., 26 mars 1898).

ha confermato la teoria di Schiff e le esperienze di Gachet e Pachon, anche per animali con milza conservata, ma gravemente lesa. Però crede che l'influenza splenica non sia tanto spiccata (1). Le ricerche di Herzen, e di Gachet e Pachon, eseguite a quasi 30 anni di intervallo e quindi in tempi medici molto diversi, collimano quasi completamente tra di loro e questa concordanza ne aumenta il rispettivo valore, tanto che da esse si può ammettere con molta probabilità, almeno in certi carnivori, che la presenza o meno della milza influisca in modo apprezzabile sulla intensità e rapidità della digestione pancreatica degli albuminoidi, sebbene Silvestri con un suo recentissimo lavoro, eseguito nel laboratorio del professor Vanni a Modena, contesti queste affermazioni, mentre Hedin e Rowland hanno potuto dimostrare la presenza di un enzima proteolitico anche nella milza degli erbivori, così nella autolisi come nella digestione di albumine eterogenee (2).

Sulla questione della influenza della milza sulla digestione gastrica, le cose sono rimaste molto più oscure ed incerte, sebbene l'analogia della funzione propria della pepsina con quella della tripsina possa già far sospettare per queste due sostanze una stessa origine e affinità comuni, tanto più che per ambedue esiste uno zimogeno e la loro modalità di azione e la loro natura sono molto simili.

Il primo a porre avanti questa questione portando un fatto ben determinato e degno della massima attenzione fu il prof. Baccelli (3) fin dal 1869, nel quale anno egli dimostrò la esistenza del circolo gastrosplenico per i vasi brevi che vanno dalla milza al gran cul di sacco dello stomaco. Il prof. Baccelli si basò sul fatto che l'arteria celiaca è l'unica arteria del corpo umano che non ha vena omonima e sostenne che il sangue di quest'arteria distribuito per gli organi si riprende in una corrente venosa, che passando di organo in organo prima di scaricarsi nella grande corsia centrale costituisce una serie di vene funzionali, ossia di correnti che forniscono all'attività delle cellule gli elementi necessari alla loro funzione. Poi considerando questo circolo nell'antagonismo del piccolo circolo polmonare si persuase che, come in questa piccola circolazione del corpo umano è utilizzato l'O, così nella descritta piccola circolazione addominale sarebbe utilizzato l'Az e il C. Egli quindi emise l'ipotesi che « la milza coi suoi vasi brevi fosse alle cellule delle ghiandole pepsiniche quello che l'intero sistema delle porte è alle cellule della

(1) Badano. *La digestione pancreatica dell'albumina nelle lesioni della milza.* La Clinica Med. Ital., 1900, pag. 109).

(2) *Ueber ein proteolytisches Enzim in der Milz.* V. S. G. Hedin u. S. Rowland H. S. Zeitschrift f. Phys. Chemie, BD, XXII, 341.

(3) *Di un nuovo ufficio della milza.* Lo Sperimentale, anno XXXIII, fasc. 6°, 1869.

ghiandola biliare » (1). Egli con le iniezioni vasali rese evidente una fitta rete capillare, che provenendo dai vasi brevi circonda le cellule componenti le ghiandole del gran cul di sacco dello stomaco, regione che secondo le ricerche dei fisiologi è quella in cui prevalentemente si forma la secrezione del succo gastrico attivo. Secondo il Baccelli, la corrente venosa per determinate circostanze meccaniche, durante la digestione andrebbe per i vasi brevi dalla milza alla rete capillare descritta e da questa per la V coronaria sinistra, nella V splenica. Questa ipotesi andrebbe d'accordo con l'asserzione di Herzen, che ha trovato nella V splenica la sostanza capace di trasformare il tripsinogeno in tripsina.

Infatti il Baccelli pone in rapporto con questo piccolo circolo addominale, come abbiamo detto, anche il pancreas e tale speciale collegamento di questi diversi organi, sarebbe appunto allo scopo di favorire la loro speciale attività nella digestione.

In base poi a criteri clinici e a questo fatto anatomico, che riceve luce dal principio dell'anatomismo clinico, il Baccelli ammette che la milza abbia un'azione diretta ed importante in tutto il chimismo gastrico, che si riferisce alla digestione degli albuminoidi.

Dal dott. Roseo nella Clinica di Roma, sotto la direzione del professore Baccelli, furono nella stessa epoca praticate altre ricerche chimicosperimentali a sostegno della ipotesi del Baccelli la quale ne fu sempre più avvalorata.

Per queste affermazioni della scuola romana, ne venne una viva polemica con lo Schiff e l'Herzen (2), i quali mentre sostenevano assolutamente la loro teoria dei rapporti tra pancreas e milza, giunsero a concludere per il nessun rapporto tra milza e stomaco, anzi affermarono che lo stomaco negli animali smilzati ha un potere digerente molto maggiore che in quelli con la milza. L'Herzen tiene molto a questi suoi esperimenti, poichè avendo concluso per l'*assoluta* scomparsa della digestione pancreatica degli albuminoidi dopo lo smilzamento, lo stomaco dovrebbe servire di organo di compenso digerendo con maggiore attività. Però le ricerche ulteriori dimostrarono non una cessazione assoluta, ma un rallentamento della digestione pancreatica dopo lo smilzamento e inoltre anche per la notevole distanza di tempo, che passa tra la digestione gastrica e quella pancreatica non resterebbe ben chiaro questo meccanismo di compenso, il quale potrebbe avvenire per altre vie, come vedremo in seguito.

Dopo questa breve discussione tra l'Herzen e il Roseo, lo Schiff e il Baccelli, l'argomento non fu più oltre studiato nè da fisiologi nè da clinici.

---

(1) Baccelli. *La Perniciosità*. Gazz. Medica di Roma, anno IX, 1884.

(2) Herzen. Loc. cit.

Il Foster, infatti, nel suo eccellente trattato pubblicato nel 1898, nella traduzione del prof. Fano, non parla di una qualsiasi azione o influenza della milza nella digestione gastrica o pancreatica. Il Landois nega assolutamente qualsiasi influenza della milza nella digestione pancreatica e non parla di relazioni funzionali tra milza e stomaco. Così l'Ewald nella parte fisiologica del suo trattato sulle malattie della digestione, il Sansoni nel suo recente e completo manuale sullo stesso argomento e altri dei più recenti autori che raccolsero grandissima parte della letteratura, non parlano della questione che a noi interessa.

Però il Luciani nel suo trattato di fisiologia ritorna sull'argomento per occuparsene seriamente. Egli ammette, che la milza agisca durante la di gestione per via di una secrezione interna in modo da provocare e facilitare la trasformazione del pepsinogeno in pepsina attiva e del tripsinogeno in tripsina. Dice che mancano speciali ricerche e riferisce al Baccelli la priorità dell'idea. Egli crede che si sia data troppa importanza, in modo da escludere che valesse la pena di eseguire delle ricerche, al fatto che animali smilzati vivono e digeriscono bene: la pepsina, secondo lui, si potrebbe formare anche senza milza così come nel pancreas di animali smilzati si può trovare della tripsina. Delle ricerche sperimentali ancora non pubblicate, sono in corso su questo argomento nel laboratorio di fisiologia di Roma, ma intanto il Luciani ne riferisce una molto importante. Con un infuso di milza in digestione + HCl ha visto compiersi la digestione artificiale della fibrina, mentre questa non si digeriva affatto con solo HCl. Da questo conclude che la milza congesta contiene pepsina o un enzima che digerisce la fibrina in un mezzo acido: questo zimogeno probabilmente si trasforma in pepsina durante la manipolazione per fare l'infuso (1).

Attendendo dagli studi sperimentali e fisiologici altre dilucidazioni su questo argomento ancora quasi nuovo, ho creduto meritevole di studio l'esaminare clinicamente, con l'aiuto dei numerosi mezzi di ricerca in uso per la semeiologia gastrica, le funzioni dello stomaco in un giovane di 22 anni, precedentemente sano e robusto, operato di splenectomia per una voluminosa cisti ematica della milza.

(*Continua*).

(1) Il prof. Tarulli nelle sue ricerche sperimentali, di cui mi ha voluto gentilmente dare qualche notizia, ha potuto già notare una notevolissima, talvolta enorme, diminuzione del potere digerente del succo gastrico negli animali smilzati ed a me stesso ha fatto osservare questo fatto nel modo più evidente. Colgo l'occasione per ringraziarlo della sua cortesia.

III.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE
diretto dal Prof. GUIDO TIZZONI

Contribuzione allo studio della patogenesi e delle alterazioni istologiche del tessuto muscolare nella polimiosite acuta primaria

per il dott. PAOLO BACIALLI
Medico primario dell' Ospedale Maggiore di Bologna.

Le alterazioni anatomiche del tessuto muscolare nella *polimiosite acuta primaria* non sono ancora totalmente conosciute o per lo meno regnano ancora intorno ad esse molte divergenze. Poco di certo si sa, intorno alla sua patogenesi.

Non mi fermerò intorno ai casi descritti da HAYEM, STRAUS, POTAIN, MARCHAND, SCRIBA ed altri, prima del 1887, poichè questi autori riguardarono le lesioni muscolari, secondarie, particolarmente, ad alterazioni nervose centrali o periferiche.

I primi a dare una descrizione della malattia come forma clinica a sè, furono HEPP, WAGNER e UNWERICH. Questi tre autori però non si trovarono in completo accordo. HEPP (1) descrisse il suo primo caso come una forma di *pseudotrichinosi*, e riscontrò nei muscoli, intorbidamento granulare e degenerazione grassa, ed oltre a questo, trovò infiltrazione di cellule rotonde nel tessuto perivascolare. WAGNER (2) considerò il suo caso come un' *atrofia muscolare progressiva acuta* e notò alterazioni delle fibre muscolari che andavano dalla semplice atrofia alla vacuolizzazione della sostanza contrattile, alla metafomorfosi grassa e alla degenerazione cerea; non trovò aumento dei nuclei del sarcolemma, ma solo proliferazione del connettivo intermuscolare. UNWERICH (3) fu veramente il primo che diede una descrizione particolareggiata della malattia nel 1887, che denominò *dermatomiosite* per una particolare eruzione della pelle che trovò concomitante alla forma morbosa. Descrisse le fibre muscolari degenerate, frammentate trasversalmente e longitudinalmente; la sostanza contrattile con degenerazione torbida, grassa o cerea. I nuclei del sarcolemma non li avrebbe trovati in aumento.

FENOGLIO (4) qualificò il suo caso come una *polimiosite parenchimatosa pri-*

(1) Berlin. klin. Woch., nn. 17, 18, 1887.
(2) Deut. Archiv f. klin. Medicin, Bd. 40, 1887.
(3) Zeit. f. klin. Med., n. 28, 1887. Encyclopäd. Jahrbüc., 1895.
(4) Atti del 1° congresso di medicina interna. Roma, 1888.

maria, con esito in atrofia, poichè notò la rarefazione della sostanza muscolare colla successiva produzione di vacuoli.

Prinzing (1) molto accuratamente descrisse un caso di *polimiosite acuta emorragica*, le di cui alterazioni anatomiche presentano molti punti di contatto con quelle che interessano il caso mio e che verrò in seguito descrivendo. Trovò le fibre muscolari di grandezza irregolarmente diversa; le più larghe, con nuclei del sarcolemma molto scarsi, con formazione di vacuoli nelle sezioni trasverse che rappresentano in parte semplici fenditure percorrenti tutta la sostanza muscolare; le più piccole, molto fitte fra loro, presentano assai più nuclei e nelle sezioni trasverse se ne veggono 2, 3, 4. Vide anche degenerazione pigmentaria, specialmente nelle più piccole ed inoltre vide la fibra scindersi nel senso della lunghezza in fibrille o disfarsi in zolle o gocce.

Bozzolo (2) diede comunicazione di un caso di polimiosite suppurativa e nei focolai muscolari trovò cocchi, sangue, fibre degenerate e corpuscoli di pus.

Rovere (3) nel muscolo del malato all'esame istologico vide infiltrazioni di leucociti, aumento dei nuclei del sarcolemma, minore evidenza delle striature trasversali della fibra, senza che presentassero traccia di vera degenerazione. Dopo morte rilevò formazione di piccoli ascessi a spesa della sostanza muscolare; i nuclei del sarcolemma in aumento attorno al focolaio di infiltrazione, dove le fibre muscolari solo in certi tratti presentavano la striatura trasversale conservata, mentre in altri era scomparsa, senza esservi una vera degenerazione.

Kornilow (4) descrisse le lesioni di una grave miosite parenchimale e interstiziale: consistevano le prime in vacuolizzazione delle fibre (deg. tubulare), in rigonfiamento torbido ed atrofia delle medesime: le seconde in infiltrazione parvicellulare e proliferazione di connettivo lasso.

Ricca egualmente è la letteratura intorno alla patologia sperimentale del tessuto muscolare, ma per quanto riguarda in modo particolare l'argomento della polimiosite, io non conosco che le ricerche fatte da Carlo Martinotti (5), il quale con una varietà di stafilococco potè ottenere nel coniglio una miosite suppurativa. All'esame istologico dei muscoli, riscontrò: la graduale scomparsa della striatura trasversa, il rigonfiamento della fibra, lo spezzettamento della sostanza contrattile e consecutiva riduzione di essa: e ciò per quanto riguarda la fibra complicata nella formazione di un ascesso. In altre vide tumefazione o riduzione di volume.

Poche ricerche furono fatte intorno alla patogenesi di questa malattia. Debove, Potain, Essenlohr ed altri trovarono alterazioni delle fibre muscolari in seguito a lesioni del sistema nervoso, senza che venissero a stabilire un diretto rapporto fra le prime e le seconde.

(1) Munch. med. Woch., n. 48, 1890.
(2) Atti del 4° congresso di medicina interna. Roma, 1891.
(3) Riforma medica, 1894, vol. 3°, fasc. 5, 6, 7.
(4) Deut. Zeit. f. Nervenheilkunde Bd. 9, H. 1, n. 2, 1896.
(5) Annali di Freniatria e scienze affini del R. Manicomio di Torino, 1900.

Unwerich (1) che nel 1887 giudicò che la localizzazione principale dell'agente infettivo fosse nel muscolo e fosse secondariamente o accidentalmente ammalata la cute, nel 1891 invece ritenne, che esistesse nella cute e suppose potersi trattare di una *gregarinosi;* ma Strumpel (2) negò questa ipotesi e ammise una origine tossica da tossine batteriche circolanti nel sangue, senza però dimostrare quale fosse il bacterium patogeno.

Senator (3) credette che una causa infettiva vivente o chimica ora potesse dar luogo alla polimiosite, ora alla polineurite, ora ad affezioni midollari, causa molte volte probabilmente dovuta ad autointossicazioni dell'organismo da parte del tubo gastro-enterico; questa opinione fu poi combattuta da Albu (4).

I casi di Bozzolo (5), Waetzoldt (6), Gies (7), Jacoby (8), Rovere (9), Fraenkel (10), Silva (11) possono riunirsi, per quanto riguarda la patogenesi, in un solo gruppo. Per questi autori l'affezione fu sostenuta o dallo stafilococco (Bozzolo, Rovere) o dallo streptococco piogeno (Fraenkel, Waetzoldt, Silva e altri). I più di questi casi a parer mio rappresentano tante forme di septicopiemie a decorso acutissimo (Il malato di Bozzolo morì in 5 giorni).

H. Risse (12) descrisse una forma di polimiosite che credette dipendere da reumatismo articolare acuto.

Gowers (13) per la patogenesi del caso da lui ultimamente descritto, ritorna alle ipotesi di Senator, poichè dice: Veleni metallici, veleni organici, derivanti da alterato metabolismo e da produzioni batteriche, come possono originare le comuni polineuriti, possono anche produrre quella malattia che si chiama polimiosite.

Struppler (14) pei due casi l'anno scorso pubblicati non fa indagini bacteriologiche, ma li lega entrambi a reumatismo articolare e ad affezione cardiaca d'origine reumatica.

Esposto così in succinto quanto si conosce e anatomicamente e patologicamente intorno alla polimiosite acuta primaria, descriverò il caso che io ho avuto campo di studiare. E anzitutto sento il dovere di porgere sentiti ringraziamenti all'illustre mio maestro prof. Guido Tizzoni che mi diede validissimo aiuto e consiglio.

Anamnesi. — A. F., di Bologna, di anni 39, impiegato. Nacque per parto fisiologico da genitori sani. Il padre e la madre morirono in età avanzata, quello per peritonite da perforazione, questa per degenerazione grassa del miocardio. I due fratelli e la sorella che ebbe sono vivi e sani.

---

(1) Opere citate.
(2) Deut. Zeit. f. Nerven. Bd. 1, 1891.
(3) Deut. med. Woch., n. 39, 1893. Zeit. f. Medicin, XV, 1 e 2 Int. med. Presse, 1888.
(4) *Die Autointoxication des Intestinaltractus.* Berlin, 1895.
(5) Opera citata.
(6) Zeit. f. klin. Med. Bd. 22, 1889.
(7) Deut. Zeit. f. Chirurgie, Bd. 11, 1890.
(8) Schmidt's-Jahrbücher, vol. 221, n. 3, 1889.
(9) Opera citata.
(10) Deut. med. Woch., 1894.
(11) Trattato di med. Charcot-Bouchard, vol. 6, parte 2ª.
(12) Deut. med. Woch, n. 15, 1897.
(13) British medical Journal, n. 1985, gennaio 1899.
(14) Deut. Archiv f. klin. Med., Bd. 68, H. 5 e 6, 1900.

Fino all'età di 36 anni non ebbe malattie degne di nota; alla detta età contrasse la sifilide, dalla quale si curò bene. A 38 anni si ammogliò, ma non ebbe figli. Ai primi dell'agosto del 1899 fu mandato in un paese dell'Italia meridionale per ragioni d'ufficio e a quest'epoca cominciarono le prime manifestazioni della sua malattia. Quando partì da Bologna accusava dolori come di natura reumatica alla parte superiore del tronco e specialmente alle braccia che le sentiva pesanti e debolissime. Non sa dire se aveva febbre, ma certo avvertiva un malessere forte che aumentava alla sera. Dopo otto giorni dacchè era nella sua nuova residenza s'accorse che il braccio sinistro era gonfiato, mentre aumentava il malessere generale e l'inettitudine al movimento degli arti superiori. Si credette a manifestazioni terziarie di sifilide e fu prescritto il mercurio e il ioduro, ma la cura si dovette presto sospendere perchè il gonfiore cresceva e si era diffuso al collo, alla gola, al torace e dopo qualche giorno al braccio destro e verso il 25 agosto alle gambe e ai piedi. Di nuovo al malato, che era obbligato al letto, fu ordinata la cura antisifilitica che per la seconda volta si dovette sospendere aumentando l'edema. Si erano poi aggiunti dolori acutissimi nei movimenti, anche i più lievi, degli arti. Pare non avesse forti febbri e per il grave gonfiore della gola e del velo pendolo, non poteva inghiottire che latte, benchè avesse fame e il suo stomaco e i suoi intestini funzionassero benissimo.

Un medico chiamato a consulto giudicò trattarsi di polimiosite acuta e ordinò teobromina e stricnina, rimedi però che a nulla giovarono. Dopo 30 giorni di letto il gonfiore diminuì alquanto nel torace, nelle braccia e nelle gambe, ma la gola continuò a dolergli come prima e anzi gli accadeva che il liquido nell'inghiottirlo gli usciva dal naso.

Altre cure prodigategli a nulla giovarono, e ben presto il gonfiore che pareva quasi scomparso, di nuovo si manifestò e anche questa volta prima al braccio sinistro, poi al torace e al collo, poi al braccio destro, poi al ventre, poi alla gamba e al piede a sinistra, e infine alla gamba e al piede destro. La faccia fu l'ultima ad essere colpita.

In tale stato, dopo 63 giorni di letto, fu trasportato a Bologna, dove lo vidi circa alla metà di ottobre.

Esame obbiettivo. — Costituzione scheletrica regolare, statura media, capelli folti e neri, pochissimi biancastri. Il malato conserva il decubito supino ed ha bisogno di tener sollevato il torace e la testa con molti cuscini.

Ha la cute molto pallida e non sollevabile in pieghe per il forte edema diffuso sottocutaneo, dal quale non sono risparmiate che le guancie e le palpebre e la fronte. Per il detto edema non si possono esaminare le masse muscolari.

Le mucose degli occhi nulla presentano di caratteristico, quelle delle labbra sono molto arrossate. La mucosa dell'interno della bocca è violacea, e, ad eccezione di quella delle guancie, tumida, in ispecial modo quella delle gengive e del velopendolo che è alquanto sporgente nella cavità orale. La faringe partecipa del turgore e del colorito violaceo della bocca e la deglutizione si effettua con enormi sofferenze pel malato e qualche volta il liquido (poichè sostanze solide non può deglutire) fuoriesce dal naso e gli produce tosse stizzosa.

Gli arti superiori rimangono quasi costantemente immobili lateralmente al tronco, gli arti inferiori sono tenuti distesi e immobili.

Edema. — Come ho detto la faccia è quasi risparmiata dall'edema, è manifesto nel labbro superiore e inferiore, meno nel cuoio capelluto. Nel collo non è molto rilevante, un poco più nella nuca. L'edema degli arti superiori è grandissimo, un po' meno quello degli arti inferiori. È pure edematoso l'addome, un poco meno il torace. È più rilevante nel dorso sulla di cui pelle si osserva come un eritema papuloso.

Il pene e lo scroto sono perfettamente liberi.

Se si pratica una lieve pressione sulle parti edematose, non si provoca dolore al malato, ma se la pressione è un po' esagerata, l'ammalato avverte un forte dolore proveniente dall'interno e si direbbe, dalle masse muscolari. Invitato

a muoversi o a sollevare gli arti, ciò avviene con estrema lentezza e con sofferenza; gli inferiori non riesce al innalzarli dal letto che di pochi centimetri.

In corrispondenza della regione sacrale, si nota un decubito di lieve entità.

Funzioni. — La psiche è integra, si esprime bene, ma la sua voce è fioca ed è emessa con molta lentezza. Dorme pochissimo. Avrebbe grande appetito e l'intestino funziona regolarmente, normale è pure la minzione.

Le sensibilità specifiche si presentano integre, solo l'udito è di un poco diminuito; i bulbi oculari nulla presentano di anormale nei movimenti e le pupille funzionano regolarmente.

Le glandole salivari secernono una quantità enorme di saliva e quantità enorme di muco producono le glandole mucipare del faringe, cosicchè è continuamente tormentato dal dover emettere il prodotto di queste ipersecrezioni.

L'esame degli organi respiratorii non rileva che una lieve ottusità alle basi polmonari con pochi rantoli, e quello del cuore dà di irregolare un soffio dolce sistolico, con debolezza del primo tono alla punta, secondo tono rinforzato, specialmente sulla polmonare.

Il fegato si presenta leggermente ingrandito e alquanto sporgente dall'arco costale, la milza è pure ingrandita.

Ha gangli leggermente tumefatti al collo e un po' più ai lati del laringe, così pure agli inguini.

Riflessi. — I riflessi superficiali si trovano tutti allo stato normale. Dei profondi, il plantare molto bene conservato, il patellare indebolito, i cloni tutti mancanti e così i riflessi del massetere, del bicipite brachiale e del quadricipite.

Esame elettrico. — Con corrente faradica debole non si rilevano contratture nè nel decorso dei muscoli, nè all'uscita dei nervi, nè il malato pare l'avverta.

Con correnti forti il malato prova dolore e si hanno forti contratture muscolari. Non potei fare esami colla corrente galvanica.

Riassunto dei diari. — Dal momento in cui ebbi il malato in cura fino a poche ore prima della morte, il decorso della malattia subì poche variazioni.

Le varie funzioni organiche si mantennero sempre come le ho più sopra descritte; solo di tanto in tanto si riscontrava qualche modificazione di poco conto.

L'edema ora si faceva più manifesto, ora pareva avesse tendenza a sparire, ma ciò si avverava per poco tempo.

Le funzioni psico-sensorie non subirono mai modificazioni.

Riguardo alla temperatura ebbi a notare che ogni 15 giorni circa subiva un innalzamento, e qualche volta, fino a 39°. 5/10 che perdurava per 2 o 3 giorni. Non si manifestava mai col freddo. Null'altro ebbe di rilevante.

*
* *

Un primo esame delle urine fatto il 2 novembre dal prof. Brazzola diede il seguente risultato;

Peso specifico 1021.
Reazione acida (in acido solforico 1. 05 ‰).
Urea gm. 15 ‰.
Acido urico gm. 0. 40 ‰.
Solfati . . . }
Cloruri . . } nei limiti normali.
Fosfati . . }
Albume . . }
Zucchero . } assenza.

Pigmenti. — Urobilina e bilirubina all'esame spettroscopico.

Esame microscopico. — Negativo.

Altri esami fatti, diedero presso a poco gli stessi risultati; l'ultimo solo, fatto pochi giorni prima della morte, diede lo zucchero.

***

Esame del sangue. — Questo esame fu eseguito dal dott. G. Poggi del quale è nota la valentia per tale ricerca.

Esame del sangue a fresco — Globuli un po' pallidi, uguali pel diametro e regolari per forma. Non si notano nè microciti, nè macrociti. Sono solo ben distinte le tre varietà di grandezza fisiologica.

La disposizione a pila è lievemente alterata, avendo il globulo un po' tendenza ad ammassarsi.

Non vi sono chirociti, solo le alterazioni artificiali che avvengono per la tecnica, anche nei globuli normali, sono un po' più pronunciate.

L'interno del globulo, nulla lascia a vedere; l'aspetto e il numero dei globuli bianchi sono normali.

Grado di emoglobina (Fleisch) 75. 80 per cento.

Numerazione dei globuli rossi (Hayem) 3,704,000.

Id. bianchi id., 5580.

Valore emoglobinico per ciascun globulo rosso 0. 96.

Esame del sangue dopo 24 ore. — Tenuto il sangue per 24 ore nel liquido del Poggi, non si riscontrano globuli nè imperfetti, nè abortiti.

***

L'illustre prof. Murri che vide il malato dopo otto giorni dacchè era sotto alla mia cura fece diagnosi di *dermatomiosite* e mi stimolò a ben studiare il caso morboso e sotto l'aspetto clinico e per quanto avessi potuto dal punto di vista della patogenesi e mi diede validi consigli pei quali gli rendo grazie.

La prognosi fin dai primi momenti fu riservata. Il decorso della malattia fu subacuto e la cura esclusivamente sintomatica.

Il 18 dicembre, dopo circa 5 mesi dall'inizio del morbo, a mezzogiorno, improvvisamente, l'ammalato fu preso da affanno e la respirazione ben presto si fece rantolosa e verso le 19 dello stesso giorno, morì con fenomeni di asfissia bulbare, data certamente da paralisi dei muscoli inerenti alla funzione respiratoria.

Esame del liquido che costituiva l'edema e esame del sangue durante il decorso della malattia. — Ai primi di novembre, durante un periodo apiretico, mediante una incisione al braccio destro, eseguita con tutte le regole dell'antisepsi, potei raccogliere un po' di liquido e un po' di sangue. Il liquido apparve limpido, citrino e piuttosto denso con caratteri più di essudato che di trasudato

Esame dell'essudato. — All'esame diretto non riscontrai che qualche corpuscolo rosso e pochi bianchi. Tenuto in appositi terreni di nutrizione rimase sterile.

Esame del sangue. — Anche il sangue all'esame diretto nulla presentò di speciale, in terreni di cultura rimase egualmente sterile.

Ai primi di dicembre, durante un periodo febbrile, praticai un'altra incisione, più profonda della prima, al lato esterno della gamba sinistra tanto da arrivare fino al tessuto muscolare. Debbo qui dire che questa 2ª incisione il malato stesso richiese, poichè la prima essendo rimasta aperta un po' di tempo, gli aveva procurato qualche sollievo nell'arto stesso per l'uscita di una buona quantità del liquido infiltrato. Dalla incisione della gamba, potei raccogliere sangue e un piccolissimo pezzo di muscolo. Il sangue (circa 3 a 4 cmc.), posi in un tubo sterilizzato, e il muscolo strusciai in un tubo di agar. Esaminato il sangue, previa colorazione col liquido di Löffler, potei vedere che conteneva un microrganismo a forma di cocco.

Riesaminato il sangue dopo un soggiorno di 24 ore in termostato a 37° ebbi di nuovo ad osservare pochi microrganismi a forma di cocchi. Trasportando

di questo sangue in tubi di agar non potei, pur lasciando qualche giorno i tubi in termostato, ottenere alcuna cultura; mentre il tubo di agar nel quale avevo strusciato il muscolo, dopo sole 24 ore mi diede una rigogliosa cultura che più oltre descriverò.

Fin da questo momento mi parve che il microrganismo non si era sviluppato nel tubo di sangue, nè nel secondo trapianto in agar, probabilmente per azione bactericida del siero, mentre in quest'ultimo mezzo di nutrizione si era sviluppato benissimo dal muscolo.

La cultura in agar che uniformemente a guisa di una pellicola del colore della cera e opaca, ne occupava tutta la superficie libera, esaminata coll'ob. ad immersione, previa colorazione col Löffler, dimostrò esser data da cocchi piccolissimi e dall'esame così superficiale si poteva arguire trattarsi di cultura pura, come infatti dopo ebbi a persuadermi a mezzo della cultura piatta.

Caratteri biologici e culturali del microrganismo. — Colonie in piatta d'agar sviluppate in 24 ore. *Macroscopicamente:* culture abbastanza sviluppate, sviluppo rapido, colonie bianche a superficie liscia, lucente, con aspetto di gocce di cera, piuttosto rilevate, emisferiche, contorno netto, bordi rilevati.

Piccolo ingrandimento. — Colonie poco trasparenti, colore tendente al giallognolo, margini netti e abbastanza sottili, in modo da lasciar vedere una fine granulazione, regolarmente rotonde. Osservavansi inoltre colonie più piccole che rappresentavano stadî intermedî per arrivare alle maggiori; in queste più piccole si vedeva la granitura per tutta l'estensione della colonia; erano inoltre più trasparenti, ed il loro spessore andando dalla periferia al centro, aumentava più leggermente e più gradatamente che nelle precedenti. Non si scorgeva mai un nucleo centrale distinto; solo il colorito si faceva assai più carico nelle parti centrali, mentre le periferiche apparivano di un colore bianco trasparente.

Raccolte le due colonie, per grandezza, diverse e disseminate in tubo di agar, dopo 24 ore di soggiorno in termostato si osservò uno sviluppo identic[illegible] tura che ricopriva quasi interamente la superficie libera dell'agar, di color bianco-cereo a superficie lucente e abbastanza trasparente. All'esame microscopico si osservarono cocchi isolati, a due, a mucchi e a grappoli.

Fatto una puntata in gelatina dopo 24 ore, tenuti i tubi a 22°, osservai lungo la puntata uno sviluppo di colonie fitte, bianco-opache, mentre alla superficie le colonie erano più abbondanti costituenti una pellicola rotondeggiante attorno alla puntata d'innesto. Dopo 3 giorni potei osservare una leggera fusione a cono della gelatina, colla base in alto, e dopo 6 o 7 giorni tale fusione era quasi totalmente completa, conservando però la sua figura a cono.

In brodo, dopo 24 ore diede un uniforme opacamento.

In brodo con tintura di tornasole, dopo 24 ore diede un colorito arancio carico.

In latte, dopo 24 ore si ebbe coagulazione uniforme.

In patata, dopo 24 ore si ebbe una cultura biancastra come colla di fiore, e dopo 3 giorni i contorni apparvero di un colorito più scuro.

Dagli esami morfologici, culturali e biologici del microrganismo si potè quindi stabilire trattarsi dello *stafilococco piogeno albo.*

*
* *

Dissi già che il malato soccombette al fatale morbo, ed io potei ottenere dalla famiglia di togliere dal cadavere piccole porzioni di alcuni visceri che più riteneva mi interessassero e porzioni di alcuni tessuti. Furono presi pei visceri: la milza, il fegato e il cuore; pei tessuti: il muscolo, il nervo e la pelle. La milza era ingrandita, aveva la capsula inspessita; al taglio era molto molle e la polpa appariva abbastanza fluida e di color rosso cupo.

Il fegato pure ingrandito presentava alla superficie un colorito giallo-brunastro, al taglio il parenchima appariva meno bruno e abbastanza resistente alla palpazione.

Il cuore di grandezza normale era piuttosto pallido, ma non mostrava allo esame macroscopico apprezzabili modificazioni della sua struttura.

Il tessuto muscolare (muscoli della coscia e pettorali) non lasciava scorgere chiare modificazioni di volume in più od in meno, solo appariva un po' più pallido del tessuto muscolare normale.

Il nervo sciatico (di cui fu presa una piccola porzione) nulla presentava che fosse meritevole di nota.

Prima di procedere alla fissazione dei pezzi raccolti, colle dovute cautele, dalla milza, dal fegato, dal cuore e dal muscolo, estrassi pezzetti di sostanza e li strusciai in tubi di agar che posi in termostato a 37°.

Dopo 24 ore il tubo d'agar in cui era stato strisciato il pezzetto di cuore fu il primo a presentare sviluppo di microrganismi e molto rigogliosi.

Meno rigogliosamente e in un tempo un po' più lungo ebbi pure culture dal fegato e dal muscolo. I caratteri ottenuti da queste culture furono identici a quelli della, più sopra, descritta. I caratteri morfologici, culturali e biologici dei microrganismi ottenuti, dimostravano trattarsi qui pure di *stafilococco piogeno albo.*

Il cuore, adunque, il fegato, il muscolo tolti dal cadavere contenevano lo stesso microrganismo che io avevo isolato dal vivo.

Studiai pure se il microrganismo raccolto era patogeno negli animali. Scelsi il coniglio come quello che è molto sensibile all'azione degli stafilococchi piogeni. Mediante un cmc. di cultura in brodo tenuta per 24 ore in termostato, praticai una iniezione sottocutanea nella regione dorsale. Il coniglio non risentì molto l'influenza nociva della infezione locale, solo alla sera ebbe qualche linea di febbre, fenomeno che non presentò più il giorno dopo, nè ebbe a diminuire di peso e nemmeno diede fenomeni di affezione locale.

*
* *

I liquidi fissatori delle porzioni di visceri e di tessuti raccolti dal cadavere, furono il sublimato in soluzione satura e il liquido di MÜLLER. Le sezioni per l'esame microscopico della milza, del fegato, del nervo, furono fatte dalle porzioni fissate in sublimato; quelle del muscolo, del cuore e della pelle dalle porzioni fissate col liquido di MÜLLER.

Trattai le sezioni con diverse sostanze coloranti: carmallume, emallume, bruno di BISMARK (milza, fegato, cuore, pelle), tionina (nervo), carmallume, emallume, violetto di genziana (muscolo). Ottenni ottime colorazioni pel muscolo, oltre che dal carminio, dal violetto di genziana con successiva decolorazione in acido acetico all'1 per $^{0}/_{0}$.

Esame istologico. — Milza. In questo organo si osservarono le alterazioni proprie del tumore acuto di milza, come quelle che si sogliono riscontrare in molte forme di malattie infettive acute.

Fegato. — Nel fegato esisteva degenerazione e infiltrazione grassa del parenchima.

Nervo. — Le sezioni trasversali del nervo nulla presentarono di anormale, tranne una disgiunzione dei fasci nervosi data da edema interfascicolare.

Pelle. — Normale.

Cuore. — Normale, tranne una lieve infiltrazione pigmentaria.

TESSUTO MUSCOLARE.

Siccome la forma morbosa si rilevò clinicamente colla grave e profonda infiammazione di tutto il tessuto muscolare, così credetti opportuno portare in modo particolare l'attenzione sulle alterazioni istologiche di questo tessuto.

Osservando le sezioni longitudinali si vede che tali alterazioni interessano tanto i nuclei del sarcolemma ed il protoplasma che li circonda, quanto la sostanza

contrattile. I nuclei sono considerevolmente aumentati di numero; ma questo aumento non è uguale in tutte le fibre, cosicchè in alcune appare meno apprezzabile, mentre in altre il numero dei nuclei è così grande, che questi hanno abbandonata la loro posizione periferica ed hanno invaso, seguiti dal protoplasma, buona parte della fibra muscolare, nella lunghezza della quale vengono a formare di tratto in tratto dei veri ammassi nucleari.

Accanto a queste fibre, o più spesso in zone del tutto separate, si trovano fibre muscolari in cui il numero dei nuclei del sarcolemma è considerevolmente diminuito, fino ad aversi la scomparsa di essi anche per buon tratto della fibra.

Riguardo alla sostanza contrattile questa si presenta del tutto normale o mostra appena una specie di rarefazione longitudinale, come una divaricazione delle fibrille primitive nelle fibre muscolari nelle quali si ha proliferazione nucleare; invece lascia vedere alterazioni gravissime in quelle fibre nelle quali i nuclei sono diminuiti o scomparsi. Quivi non solo manca la struttura normale, non solo si osserva la vacuolizzazione di cui sopra si è tenuto parola, ma la sostanza contrattile è completamente sostituita da un'altra, amorfa, pallida, omogenea trasparente che non prende affatto il colore o molto irregolarmente, e che nell'aspetto si avvicina molto a quella che si osserva nella degenerazione cerea o ialina. Di queste fibre degenerate alcune poi sono uniformemente ridotte di volume ed appaiono come sottili lamelle omogenee; altre invece presentano nel loro decorso dei rigonfiamenti ad ampolla formati dalll'accumolo di sostanza degenerata, e qui più che in qualunque altra parte l'alterazione riveste i caratteri della degenerazione cerea.

I fatti di proliferazione dei nuclei del sarcolemma e di degenerazione della sostanza contrattile non appaiono sempre così separati come si rileva dalla descrizione precedente. Non solo si vedono farsi più gravi le alterazioni della sostanza contrattile a misura che una colorazione meno intensa dei nuclei ci indica che alla loro primitiva moltiplicazione sta per tener dietro una graduale riduzione di numero, fino alla completa scomparsa; ma non è raro di osservare in prossimità delle dilatazioni della fibra, dove questa apparisce più ristretta a forma di un sottile cordoncino, degli ammassi di nuclei colorabili molto intensamente.

Nelle sezioni trasverse si confermano e si illustrano i fatti sopra descritti. In queste apparisce evidente la moltiplicazione dei nuclei del sarcolemma, e meglio che nelle sezioni longitudinali si può qui dimostrare che in seguito a tale moltiplicazione, i nuclei ricordati hanno effettivamente abbandonato la posizione periferica della fibra ed hanno invaso l'interno della sostanza contrattile, seguiti sempre da sottili zone di protoplasma. La sostanza contrattile poi in alcune fibre apparisce normale, in altre i sarcoelementi si presentano come tutti disgregati e la fibra si mostra più pallida e tutta vacuolizzata. Anche in altre parti si vedono le fibre divenute più piccole, prive di nuclei e ripiene di una sostanza omogenea trasparente, oppure si mostrano rigonfiate e piene di zolle di sostanza degenerata.

Oltre a questi fatti si nota un forte aumento di connettivo interstiziale con abbondante infiltrazione di globuli bianchi e qua e là effusione di sangue.

Riguardo alla distribuzione delle alterazioni sopra descritte si trova che esse sono molto diffuse, ma non interessano tutte le fibre, nè attaccano queste sempre al medesimo grado. Infatti non è infrequente osservare fibre del tutto normali accanto a fibre con nuclei in proliferazione od a fibre con vari stadi di degenerazione. Anzi questo processo nel tessuto muscolare si riscontra il più spesso a zone più o meno grandi di proliferazione, mentre in altre hanno il predominio quelli di degenerazione. L'alterazione quindi del tessuto muscolare interessa in questo caso tanto le fibre quanto il connettivo interstiziale e nelle fibre il processo si presenta in tre stadi distinti:

1. Con aumento considerevole dei nuclei, mentre la sostanza contrattile conserva la sua ordinaria struttura.

2 Con nuclei egualmente aumentati, ma la sostanza contrattile ha perduta la normale struttura e si presenta più omogenea e tutta vacuolizzata.

3. Con nuclei, salvo qualche rara eccezione, considerevolmente diminuiti o del tutto scomparsi, e con sostanza contrattile tutta degenerata in una massa omogenea trasparente, simile alla sostanza ialina o alla sostanza cerea.

Queste alterazioni poi sono da attribuirsi al processo infiammatorio, il quale ha determinato nel tessuto muscolare delle lesioni a vario grado, che vanno dalla semplice irritazione, resa manifesta dal considerevole aumento dei nuclei, a lesioni molto più gravi quali la degenerazione e la completa distruzione della sostanza contrattile.

CONSIDERAZIONI.

Il caso di polimiosite che io ho descritto per più ragioni mi è sembrato meritevole di pubblicazione.

Anzitutto questo caso ci dimostra l'esistenza di forme septicoemiche ad andamento molto lento, forme che gli antichi avevano indicato col nome di *setticoemie croniche* e sulle quali anche di recente si erano sollevati dei dubbi.

La lentezza del decorso di questo caso trova poi la sua spiegazione nella presenza esclusiva dello *stafilococco piogeno albo*, che si sa essere assai meno attivo dell'aureo, e nel debolissimo grado della sua virulenza

E che in questo caso lo stafilococco albo fosse molto attenuato lo dimostra il fatto che le culture di questo microorganismo riuscirono assolutamente senza effetto sugli animali.

In quanto alla porta d'ingresso del virus nell'organismo nulla si può dire di preciso mancando qualsiasi lesione esterna apprezzabile. Solo in via d'ipotesi e in ragione delle lesioni che fin da principio si riscontrarono alle fauci, si può ammettere che per questa parte sia passato il germe patogeno; si tratterebbe quindi molto probabilmente di una di quelle forme che gli antichi designarono col nome di *setticoemie cripto-genetiche.*

In quanto al decorso clinico è degno di nota il fatto di alternative di miglioramenti e di acutezza del processo morboso, che avvenivano quasi a periodo determinato, ogni 15 giorni circa. Ora per interpretare questo fatto io credo debba ammettersi che il paziente durante le soste della malattia avesse acquistato un leggero grado di immunità, che successivamente era vinta dalla infezione quando questa trovava nella parte ultimamente invasa dal virus, condizioni più favorevoli per il suo sviluppo. Riguardo alle alterazioni anatomiche questo caso dimostra che nella polimiosite si ha nel tessuto muscolare una vera e propria infiammazione; quindi nel tessuto muscolare si rinvengono tutte le note di questo processo, andando dalla moltiplicazione dei nuclei del sarcolemma, alla degenerazione completa della sostanza contrattile

Alterazioni speciali, come hanno preteso alcuni AA., non esistono in questo processo, nè possono esistere; la vacuolizzazione al pari delle altre modificazioni descritte nella fibra muscolare, non rappresentano che altrettante fasi del processo infiammatorio nel passare dai fatti irritativi a quelli degenerativi e distruttivi.

In quanto poi si riferisce alla patogenesi di questa malattia, la presente

osservazione serve completamente alla conferma della sua natura specifica. Essa dimostra inoltre che le lesioni del tessuto muscolare sono l'effetto della tossina prodotta dallo stafilococco albo; ciò che fino ad ora era stato ammesso in via d'ipotesi ma non sufficientemente provato. Ed infatti che le lesioni del tessuto muscolare non siano la conseguenza di occlusione trombotica è confermato sia dalla diffusione del processo, sia dalla mancanza all'osservazione microscopica di trombi micotici, sia dalla natura irritativa delle lesioni riscontrate nel tessuto muscolare.

Così mentre il virus settico dotato della sua piena attività determina forme gravi rapidamente mortali e dà luogo a lesioni secondarie di ordine suppurativo; quando invece il virus è più debole tanto per sua natura quanto per attenuazione subita, allora la malattia è più lenta e la tossina che esso produce esercita un'azione elettiva nel tessuto muscolare, sul quale determina quella speciale irritazione che vale tanto bene a caratterizzare dal lato clinico e anatomico la forma morbosa di cui è questione.

Perciò vi sono casi di polimiosite, come questa, nei quali la malattia è sostenuta da una forma di setticoemia lenta, e nei quali le alterazioni del tessuto muscolare non rappresentano che il risultato di una intossicazione determinata dalla tossina specifica che da quel virus si produce.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

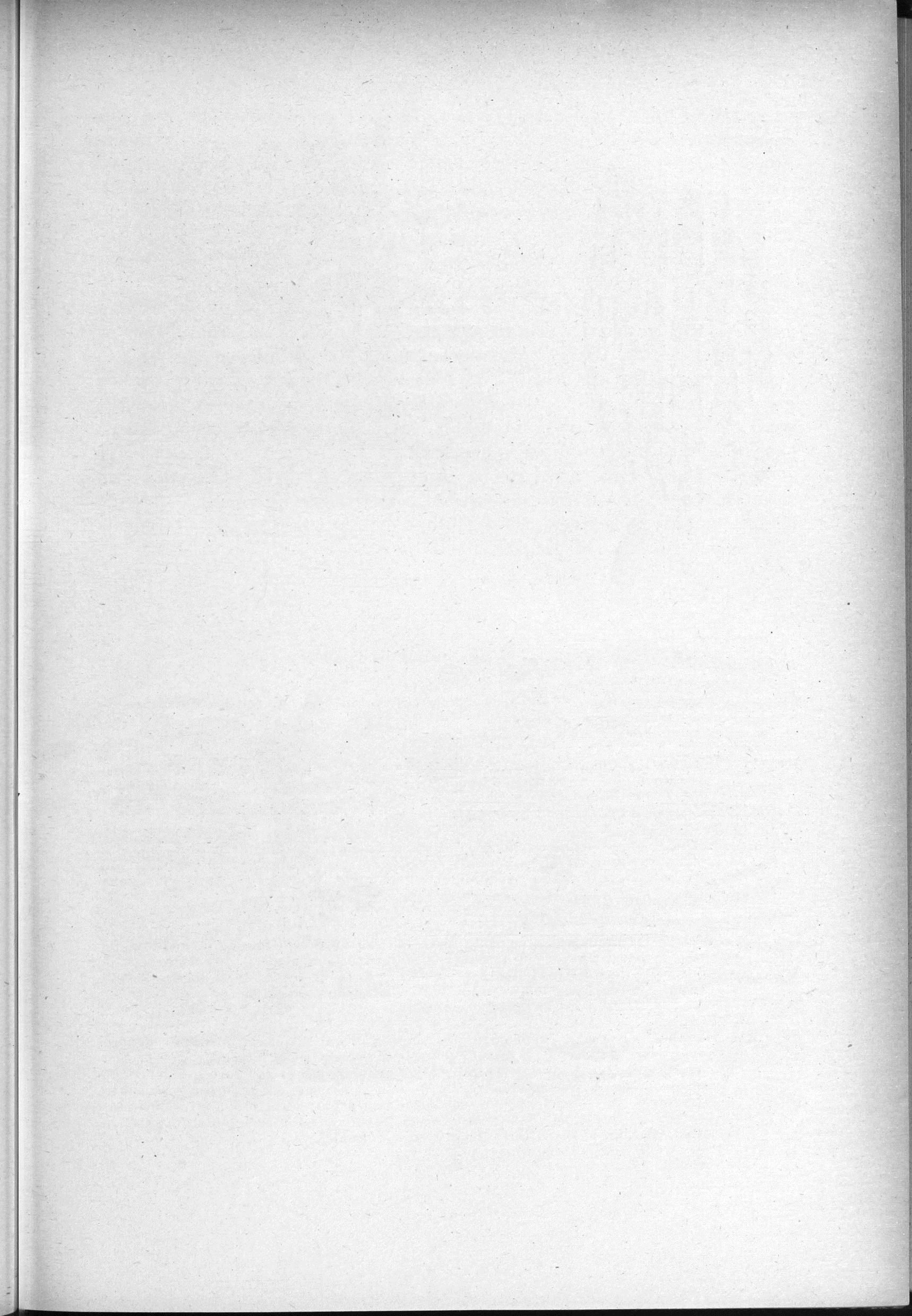
FIG. *A.* — Sezione longitudinale del muscolo. Proliferazione dei nuclei del sarcolemma e sostanza contrattile normale.
Micros. Reichert, oc. 3, ob. 3, tubo inalzato.

FIG. *B.* — Sezione longitudinale. Proliferazione del connettivo interstiziale; infiltrazione di globuli bianchi; aumento del connettivo perivasale e relativo ispessimonto della parete dei vasi.
Oc. 3, ob. 3, tubo inalzato.

FIG. *C.* — Sezione longitudinale: *a) b) c) c')* fibre muscolari che hanno perduto la loro striatura; *d) e)* proliferazione dei nuclei del sarcolemma; *f) g)* invasione dei nuclei nel centro della sostanza muscolare rarefatta; *h)* zolla di degenerazione cerea; *i)* effusione sanguigna.
Oc. 3, ob. 7, tubo abbassato.

FIG. *D.* — Sezione longitudinale. In questa figura si può vedere la fase infiammatoria del tessuto muscolare la più avanzata. Diminuzione dei nuclei e fibre degenerate quasi del tutto prive di essi: *a) b)* zolle di sostanza cerea; *c) d)* degenerazione ialina e sottili cordoncini residuati; *e) f)* effusione sanguigna.
Oc. 3, ob. Koriska 5, tubo inalzato.

FIG. *E.* — Sezione trasversale: *a) a')* fibre muscolari la di cui sostanza contrattile appare omogenea con due o più nuclei centrali; *a'')* fibre muscolari con protoplasma incolore con molti nuclei centrali; *b) b')* vacuolizzazione tubulare e rarefazione trabecolare della sostanza contrattile; *c)* zolle di degenerazione cerea; *d)* aumento dei nuclei del sarcolemma e sostanza contrattile normale; *e)* effusione sanguigna; *f)* retrazione della sostanza contrattile; *g)* dilatazione dei capillari e stasi sanguigna; *h) i)* fibre di apparenza normale.
Oc. 3, ob. 7, tubo abbassato.



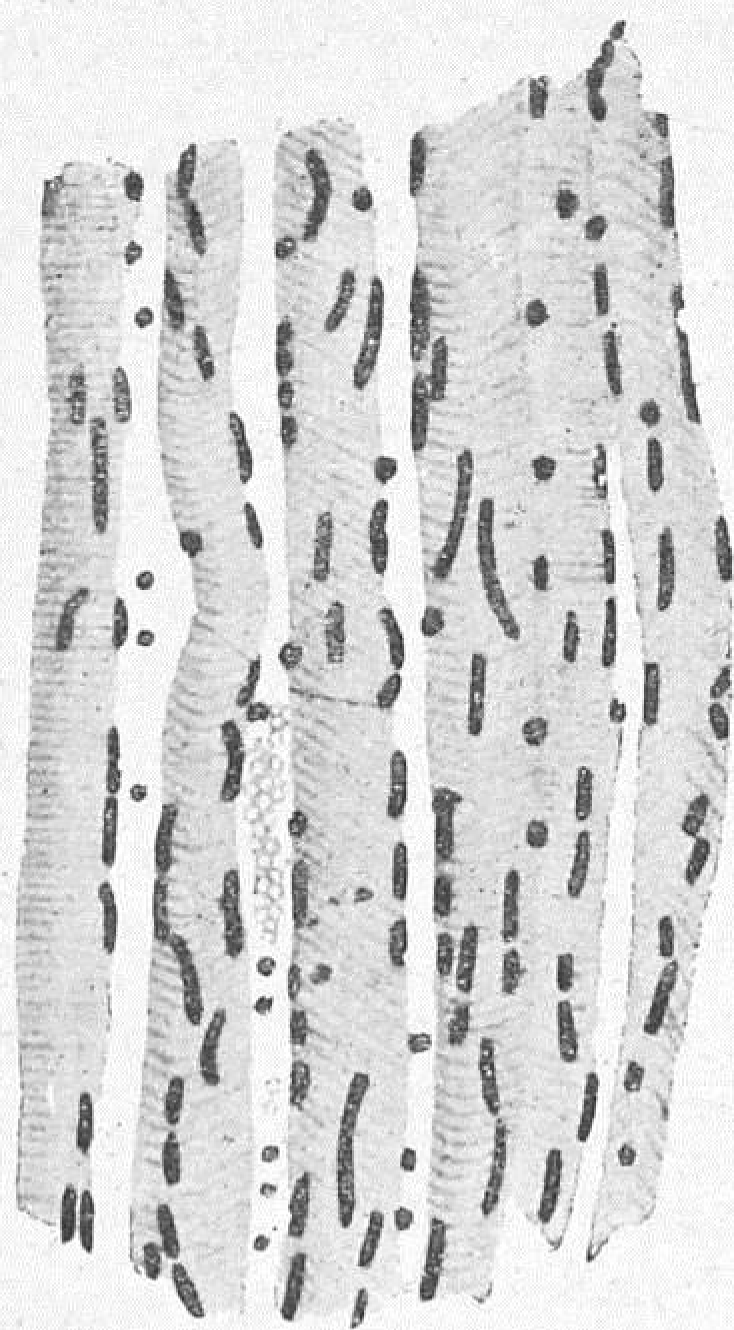


Fig. *A*.



Fig. *B*

f a

d e b e

Fig. *D*.

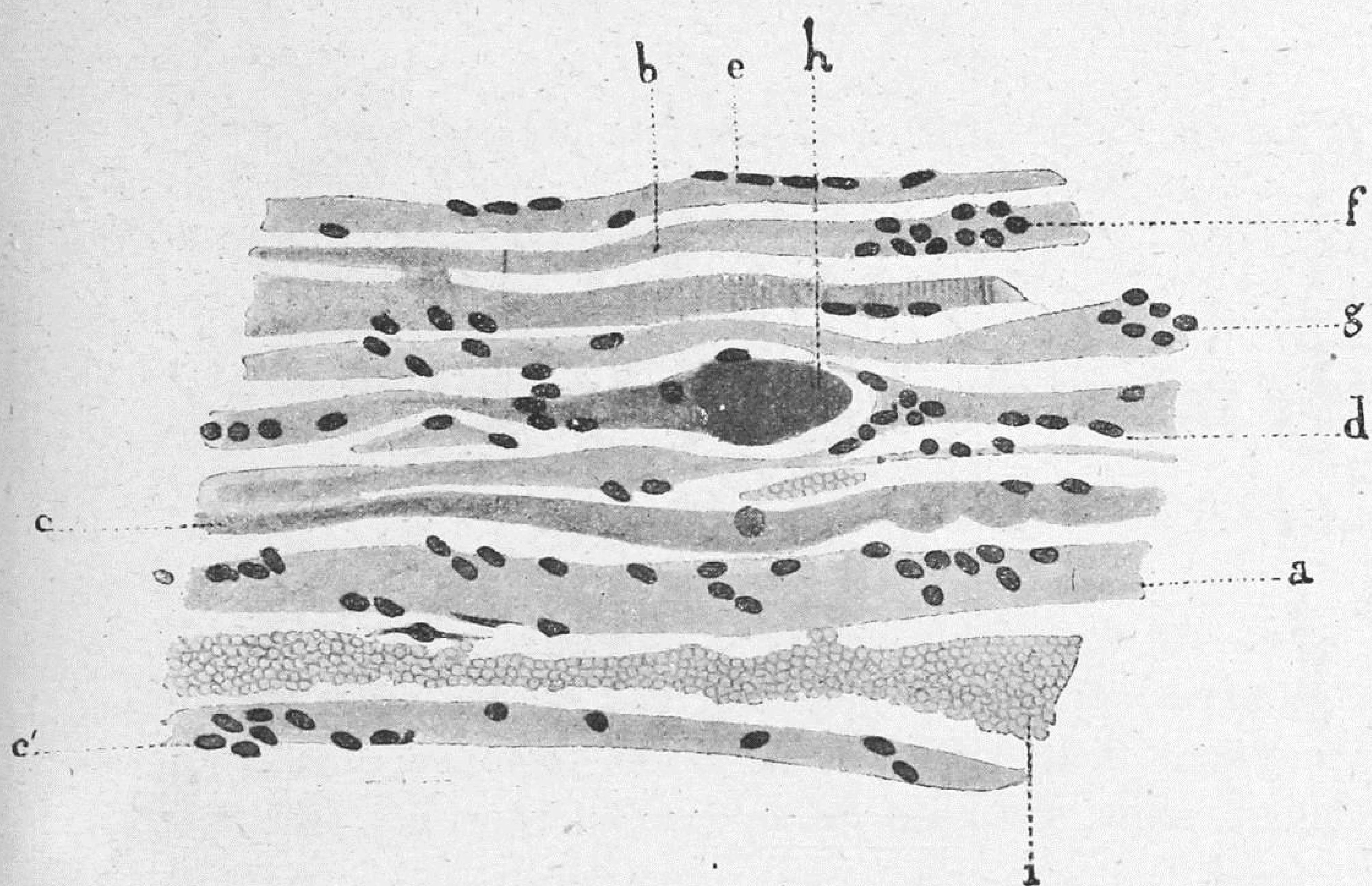


Fig. C.

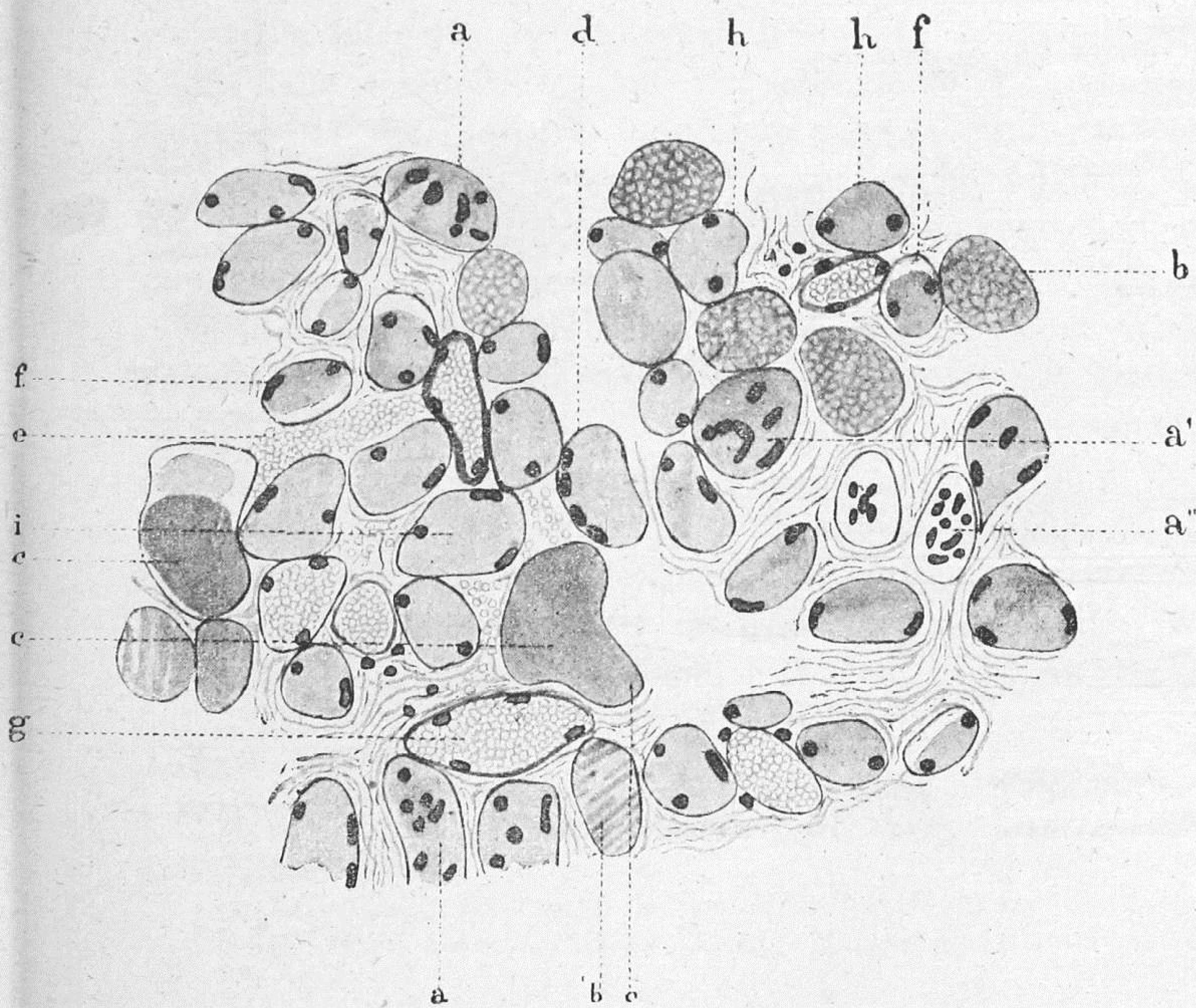


Fig. E.

IV.

ISTITUTO DI PSICHIATRIA E MEDICINA LEGALE DI PISA
Diretto dal prof. B. SADUN

Le alterazioni della corteccia cerebrale nella ipertermia e ipotermia sperimentale

pei dottori U. ALESSI e A. PIERI.

Nella febbre l'elemento temperatura può per conto suo portare alterazioni nelle cellule nervose della corteccia cerebrale?

Questo è quello che ci siamo proposti di risolvere, avendo cercato di eliminare più che ci fosse stato possibile, tutte quelle cagioni, che possono ostacolare una retta interpretazione nell'osservazione di fatti; e a queste osservazioni ne abbiamo aggiunte ancora altre intorno alla ipotermia sperimentale.

A proposito dell'elevamento della temperatura esistono osservazioni cliniche e anche sperimentali; ma tanto nelle osservazioni sull'uomo, quanto in quelle sugli animali, non si è ancora potuto stabilire con precisione la intensità delle alterazioni dovute solamente all'ipertermia. Gli effetti della temperatura sul ricambio materiale non sono ancora bene definiti. Per cui, mentre Claud Bernard (1) ammette che i febbricitanti abbiano un aumento notevole nella secrezione dell'urea (da 1. 50 a 2. 89 per kg. di peso), il Le Gendre (2) asserisce che non si è mai potuto dimostrare un rapporto costante tra l'eliminazione dell'urea e l'aumento della temperatura. Nella febbre si è studiata pure la eliminazione dell'acido carbonico, l'assorbimento dell'ossigeno e la quantità di gas che si può estrarre dal sangue. Il Brouardel (3), per esempio, constatò che dal sangue dei febbricitanti si estrae minor quantità di gas. Liebermeister trovò che nella febbre si elimina quasi il doppio di acido carbonico. Quanto all'assimilazione dell'ossigeno i pareri sono ancora discordi. Regnard, Lilienfeld e Colafanti la trovarono aumentata, Wertheim e Henryeau invece diminuita. Il Fuckler (4) poi trovò un rapporto fra la di-

(1) CLAUD BERNARD. *Leçons sus la chaleur animale*, 1876.

(2) P. LE GENDRE. *Disturbi e malattie della nutrizione.* Tratt. di Med. Charcot-Bouchard-Brissaud, vol. I, p. I, p. 254.

(3) BROUARDEL. Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 1870.

(4) FUCKLER. *Ueber das Fieber.* Archiv für die gesammte Physiologie, B. 29, p. 93.

struzione materiale dell'organismo e la temperatura interna degli organi; e ciò in seguito ad esperienze da lui praticate iniettando pus sotto la pelle, ciò che concorda colla legge di Pflüger che stabilisce appunto questa relazione. Va notato però che l'aumento della temperatura in questi animali era provocato dalla iniezione di pus e quindi non si potevano ripetere tutti i fatti osservati dal solo aumento della temperatura.

L'aumento di temperatura arreca ancora disturbi notevoli del sensorio, nella circolazione e nella respirazione; e a questo proposito Bartels e Naunyn osservarono che ponendo un uomo in un bagno molto caldo si aveva frequenza del polso e del respiro, senso di malessere, cefalea, stordimento e aumento di secrezione urinaria.

E questi due autori conclusero che molti di questi sintomi debbono attribuirsi esclusivamente all'aumento di temperatura, ciò che starebbe in contradizione con quanto afferma l'Ughetti (1), vale a dire che tutti questi disturbi sarebbero dovuti alla stessa causa che produsse l'elevamento della temperatura.

Anche sperimentalmente vi sono osservazioni in proposito alla ipertermia. Goldscheider e Flatau (2) trovarono col metodo di Nissl nella ipertermia provocata sperimentalmente lesioni cromatiche del citoplasma e dei prolungamenti protoplasmatici. Il Capparelli (3) studiò graficamente e con molta esattezza i disturbi respiratorii negli animali sottoposti a una ipertermia sperimentale in un apparecchio da lui ideato, e trovò che per esempio a una temperatura di 43° C la respirazione diviene regolare e le escursioni toraciche assumono il tipo di Cheyn-Stokes. Lugaro (4) sottoponendo dei cani a temperature di 40° C in un termostato trovò negli elementi nervosi dissoluzione nella parte cromatica, mentre rimaneva intatta la parte acromatica. Marinesco (5) con osservazioni anatomo-patologiche praticate sopra cervelli d'individui, che in vita avevano presentate temperature di 41° C, ebbe a confermare pienamente i resultati che furono trovati nella ipertermia sperimentale; ciò che invece non si riscontrò se la temperatura era giunta solo a 40° C. Che la tempera-

(1) G. B. UGHETTI. Lez. Clinica. Riforma Medica, 1898, vol. I, n. 6 e 7.

(2) GOLDSCHEIDER e FLATAU. *Beiträge zur Pathologie der Nervenzelle.* Fortschrifte der Medicin, 7, 1897.

(3) A. CAPPARELLI. Atti dell'Accad. Gioenia di sc. natur. in Catania, anno LXXIV, S. IV, vol. X, 1898.

(4) E. LUGARO. *Sulle alteraz. delle cell. nerv. nella ipertermia sperim.* Riv. di patologia nervosa e mentale, vol. III, f. V, maggio 1898.

(5) G. MARINESCO. *Recherches sur les lesions des centres nerveux consécutives à l'hypertermie expérimentale et à la fièvre.* Revue neurologique, n. I, 1899.

tura elevata produca lesioni cellulari dimostrò poi anco il Bentivegna (1), il quale in seguito alla ipertermia sperimentale trovò lesioni nel fegato e nel rene; e i suoi resultati si accordano con quello che afferma il Liebermeister, quando dice che il rigonfiamento torbido e la degenerazione grassa, che così frequentemente si trovano nelle malattie infettive debbano attribuirsi esclusivamente all'aumentata temperatura e che vi sia un rapporto fra la intensità delle lesioni e il grado d'ipertermia. Questa opinione è combattuta dall'Unverricht, senza che egli però conforti la sua opinione con fatti positivi. Anche il Litteu (2) sottoponendo per alcuni giorni parecchi animali a temperatura elevata, trovò degenerazione grassa in tutti i visceri, mentre Czyhlarz (3) nell'aumento della temperatura trovò lesioni degenerative soltanto nel fegato e nel cervello.

Molto tempo avanti Vincent (4) aveva sostenuto che i disturbi provocati dalla ipertermia sono essenzialmente disturbi del sistema nervoso cefalo-rachidiano e del bulbo in particolare. La morte ha luogo nel coma ed è dovuta ad arresto della respirazione. Il sangue, i visceri, la polpa cerebrale e il bulbo degli animali, morti ad alta temperatura contengono dei principii tossicissimi, che sono essi stessi prodotti di combustione interna dell'organismo. E il coma e gli altri fenomeni di origine bulbare sono mantenuti da una specie di intossicazione dovuta a una esagerata produzione e ad un accumulo nel sangue di principii di disassimilazione imperfetta della combustione.

In quasi tutte le malattie infettive si ha elevazione di temperatura e si trovano al microscopio numerose lesioni degli elementi dei vari organi, e in speciale modo degli elementi nervosi. Non è del caso riportare la letteratura in proposito, giacchè i vari autori non hanno sufficientemente vagliato la parte che si deve come agente morboso alla temperatura e alle sostanze tossiche infettive circolanti nel sangue. Infatti a noi sembrano poco chiare le osservazioni di Brasch (5), il quale volle dimostrare lesioni nervose per febbre in individui, nei quali palesemente agivano sostanze tossiche. Questo osservatore presentò alla Società di medicina interna di Berlino dei preparati di corteccia cerebrale di individui morti con alte temperature (fino 42° C), ma che presentavano broncopneumonite e piemia. Le alterazioni riscontrate erano simili a quelle già descritte da Goldscheider e Flatau, e cioè si riassumevano in rigon-

(1) A. Bentivegna. *Alterazioni delle cellule epatica e renale nella ipertermia sperimentale.* Lo sperimentale. Archiv, di biologia normale e patologica, anno, LIV. f. IV, 1900.

(2) Litteu. Wirchow's Archiw, LXX.

(3) Czyhlarz. Cit. Gaz. Osped. delle Cliniche, 1899, n. 98, pag. 1035.

(4) H. Vincent. *Recherches expérimentales sur l'hypertermie.* Paris, 1887.

(5) Brasch. Società di medicina interna di Berlino. Seduta 24 ottobre 1898.

fiamento e discontinuità dei prolungamenti protoplasmatici, impicciolimento dei corpuscoli di Nissl e lesioni della parte acromatica. Ciò specialmente nelle forme acute, mentre quest'autore afferma che quando le alte temperature hanno agito per molto tempo, non si riscontrano alcune lesioni delle cellule nervose, forse perchè questi elementi subiscono una specie di adattamento alle alte temperature. E questa osservazione a noi sembra priva affatto di fondamento, giacchè più che alla temperatura elevata, la causa principale di queste lesioni ci pare doversi ricercare nelle tossine circolanti nel sangue.

Del resto l'organismo umano sembra essere suscettibile di adattarsi anco a elevate temperature per poco tempo. E a questo proposito il Liebermeister (1) narra il fatto, che alcuni osservatori inglesi nel 1776, poterono tollerare per breve tempo in aria asciutta una temperatura ambiente che superava i 100°C. Questo fatto, che anco a noi sembra piuttosto strano, meravigliò talmente il Crawford da fargli emettere la strana ipotesi, che il corpo umano fra le varie attitudini avesse ancora quella di produrre il freddo! Va notato però che questi osservatori si esponevano a tale alta temperatura per un tempo brevissimo; e a queste condizioni è possibile pur anco la vita di animali molto in basso nella scala zoologica. Il Maurel e Lagriffe (2) in un loro pregevolissimo lavoro, sottoponendo dei pesci a temperature di ambiente di 33°C e di — 2°C, osservarono che, oltrepassando o abbassando queste temperature, a lungo andare gli animali morivano e in seguito a numerose esperienze, determinarono che gli effetti prodotti sia dall'eccesso di calore, sia dal forte abbassamento di temperatura, erano presso a poco gli stessi, e che la morte sembrò loro dovuta alla modificazione fisica degli elementi istologici, i quali però ritornerebbero allo stato normale qualora non si fosse prolungato molto l'esperimento. Il Tillet (1863) riferisce il caso di un uomo che potè stare per soli 8′ in un ambiente, in cui l'aria era riscaldata a 129°C, e che alcune ragazze stettero per 20′ in un ambiente a 132°C, senza che in proporzione la temperatura del corpo salisse molto. Questa varia resistenza ad alte temperature non solo è differente nei diversi individui, come ce ne fanno fede i resoconti delle spedizioni nelle regioni del tropico, ma ancora più è varia nelle diverse razze; tanto che è noto a tutti come i negri nelle regioni tropicali siano capaci di sopportare tali fatiche, che ucciderebbero un individuo di razza bianca. Non solo poi la temperatura esterna elevata può essere sopportata dall'individuo, ma vi

(1) C. LIEBERMEISTER. *Regolazione del calore e febbre*, 1881.

(2) MAUREL e LAGRIFFE. *Determinazione ed azione delle più basse temperature compatibili colla vita di certi pesci*. Società di biol. di Parigi. Seduta 4 novembre 1899.

sono pure esempi nei quali si è osservato che la vita può protrarsi per qualche tempo anche a temperature molto elevate interne, dovute per lo più a cause infettive. Così noi abbiamo potuto osservare una temperatura di 42°.4 per circa tre ore in un individuo molto robusto che al termine di questo tempo morì. Il Wunderlich (1) osservò in un ammalato poco prima della morte una temperatura di 44°C. Nei bambini si conoscono temperature di 46° C nel corso di infezioni tifiche; e in un caso di I. W. Teale (2) (una giovine caduta da cavallo), la temperatura salì a 50° C e la malattia ebbe esito in guarigione. Tutto ciò sta a dimostrare che per quanto queste sieno temperature letali, pure la cellula nervosa resiste per un certo tempo a quest'azione e forse potrebbe continuare la sua vita, se fosse possibile arrestare immediatamente la cagione che produce la febbre; ciò che concorda coll'opinione espressa da Maurel e Lagriffe, già citati, a proposito delle loro esperienze sui pesci.

Per quanto risulta a noi sono forse più concludenti i lavori, specialmente per la parte istologica, che trattano delle lesioni organiche dovute ad abbassamento di temperatura, che ad aumento. Per azione del freddo sono numerosi i casi descritti di disturbi delle vie respiratorie; e a tutti è nota l'importanza etiologica che il freddo ha in queste malattie come pure di fronte alle malattie dell'apparato urinario e a quella sindrome multiforme, che compendiasi col nome di reumatismo. Nel 1879 il Delmas (3) studiò con molta accuratezza l'azione dell'acqua fredda sul ricambio materiale. Ogni 15″ osservava le variazioni in un termometro sensibilissimo e le modificazioni del polso; e in seguito a 23 osservazioni potè concludere, che durante una doccia fredda la temperatura del corpo non si abbassa e che invece le oscillazioni della temperatura si osservano sempre durante il periodo della reazione.

Quanto al sistema nervoso, il Lange (4), fra moltissimi altri, ha descritto un caso di paraplegia insorta dopo una perfrigerazione: il Vulpiani (5) ha parlato di un caso nel quale, per azione del freddo, si ebbe una paralisi del nervo radiale, ciò che osservò anche il Vicente (6). Per ciò che si riferisce alle lesioni delle fibre nervose in seguito a raffred-

---

(1) Wunderlich cit. Landois. *Fisiol. Uomo.* Ps., pag. 416.

(2) I. W. Teale. Lancet, 1875.

(3) Delmas. *Étude statistique et clinique du service hydrothérapique de l'hôpital Saint-André de Bordeaux précédée de recherches nouvelles sur l'action de la chaleur et du froid sur l'organisme.* Avec figures, Saint-Hilaire, in-8°. Paris, 1879.

(4) C. Lange. *Paraplegia a frigore.* Hosp. tid. kiobenhaun, 1817.

(5) Vulpian. *Un cas de paral. du n. radial survenue sous l'influence du froid.* Compt.-rend. Soc. de Biol. 1873, 115-118.

(6) M. Vicente. *Considérations sur la paralysie radiale a frigore.* Paris, 1876.

damento, troviamo nel 1881 uno studio di Lassar (1), riportato nella *Revue de Sciences Médicales* dell' Hayem, nel quale si parla di lesioni del nevrilemma riscontrate in conigli sottoposti a raffreddamento. Alonzo (2), nel 1889, in seguito a raffreddamento prodotto in animali, per mezzo della nebulizzazione di etere sulla cute, produsse nei nervi periferici scomparsa della mielina e anche del cilindrasse, e concluse che queste alterazioni sono proporzionali al tempo e al numero delle volte che si è ripetuto il raffreddamento, e inversamente proporzionali alla temperatura e alla profondità a cui sta il nervo.

Il De Grecchio (3) dimostrò al contrario di quello che aveva sostenuto il Pouchet, che la causa della morte per freddo si doveva attribuire alla congestione interna degli organi mista il più delle volte alla paralisi del sistema nervoso. Questa è pure l'opinione di Moricheau, Beauprè, Puhl, Virey, Guerard, Krajewsky, i quali ci danno un quadro sintomatico bene definito in seguito all'azione prolungata del freddo, che si può riassumere così: indebolimento progressivo delle forze fisiche e morali, sonno imperioso e affievolimento dell'intelligenza e della volontà, fino allo stato di stupore e di completa abulia. Assai recentemente invece Mirto (4) attribuì la ragione della morte a un processo di autointossicazione, poichè nei suoi esperimenti riscontrò lesioni degli organi emuntorî. Il Della Rovere (5), esperimentando sui topi, non solo trovò numerose lesioni di tutto il sistema nervoso centrale che, oltre al protoplasma, si estendevano anco al nucleo, ma riscontrò pure lesioni di tutti gli altri visceri, vale a dire congestione polmonare, emorragie sottopleurali, tumefazione torbida dell'elemento muscolare del cuore, degenerazione torbida del rene, del fegato e del pancreas, e stasi perfino nelle capsule surrenali, nel testicolo e nelle ovaie.

Anche per il freddo l'organismo umano ha dei poteri di adattamento; per cui, mentre, per quel che ci riferisce Krajewsky, nel settentrione della Russia muoiono più che 700 individui per assideramento, e a tutti è noto che nel 1709 morissero per la bassa temperatura 2000 soldati di Carlo XII, e come pure l'esercito di Napoleone nel 1812, nelle vicinanze di Mosca, fosse decimato dalle basse temperature (—18°,—20°C); nondimeno i capitani Ross, Parry e Franklin, insieme al loro equipaggio,

---

(1) Hayem. Revue de Sc. Méd. XVII, f. II. p. 461, 1881.

(2) G. Alonzo. *Sulle alteraz. delle f. nerv. in seguito al congel. dei tess. soprastanti.* Archiv. Sc. Méd. XIII Q., 1889.

(3) De Grecchio. *Della morte per freddo.* Morgagni, Napoli, 1866.

(4) Mirto. *Sulle alteraz. degli elem. nerv. centr. nella morte per freddo.* Riv. di Med. Leg. e Giurispr. Med. A. 10, f. III, aprile 1898.

(5) Della Rovere. *Alter. istol. nella morte per freddo.* Rev. sperim. Fren., ecc., XXVI, f. I, p. 960, 1900.

poterono sopportare temperature di —40°,—42°—50°C, e in questi ultimi tempi tutti gli esploratori delle regioni artiche, fra cui Nansen e il Duca degli Abruzzi, tollerarono temperature bassissime, e il capitano Cagni non risentì gran danno da una temperatura di —52°C. Alla stessa maniera che per il caldo anco per le basse temperature varia la resistenza a seconda delle razze; e così, mentre è noto che lo addormentarsi sia pericolosissimo nelle regioni artiche. l'esploratore Wrangel, nel suo resoconto di una spedizione fatta in Siberia, narra di aver visto i Jakutes dormire tranquillamente all'aria libera con un freddo di —25°C, avendo la precauzione di non lasciare scoperta altro che la bocca per respirare.

*
* *

Da questi brevi cenni di letteratura su questo argomento emerge assai chiaro il concetto, che nessun osservatore ha saputo isolare, in rapporto alle lesioni cellulari e del ricambio materiale, il fattore « temperatura » dall'azione delle sostanze tossiche, le quali forse hanno la parte maggiore nella produzione della febbre. Infatti, ci sembrano assai poco concludenti le osservazioni di quegli autori che attribuiscono le lesioni nervose cellulari alla febbre, considerata come ipertemia, mentre l'hanno studiata o prodotta sperimentalmente in casi nei quali giocavano la parte principale i microrganismi patogeni. Siccome la fisiologia c'insegna che, a condizioni normali dell'organismo, esiste una temperatura con oscillazioni leggere, tanto da potersi considerare come costante, così ricorre facile alla mente l'idea se, come fattore di lesioni nell'intima struttura cellulare, oltre l'azione dannosa delle sostanze tossiche circolanti, non si debba attribuire ancora un certo valore alla differenza di temperatura in più o in meno di quella fisiologica. E a questo proposito non sono a parer nostro neppure esatte le osservazioni di coloro che, per risolvere questo quesito, hanno esposto l'organismo animale ad alte temperature in ambienti ridotti a termostati. E ciò per più ragioni, poichè, alterandosi in questa maniera la funzione fisiologica del respiro e del cuore, le funzioni cutanee e la normale eccitabilità del sistema nervoso, si producono nei vari visceri (come già nel fegato e nel rene dimostrò il Bentivegna da noi citato), lesioni tali per cui non è più possibile attribuire al solo fattore ipertermia le alterazioni che vogliamo studiare.

Noi ci siamo proposti appunto di determinare l'azione delle varie temperature sul ricambio materiale della cellula nervosa, almeno per quanto è possibile rilevarlo coi mezzi odierni di tecnica microscopica. E abbiamo cercato nel fare questo esperimento di metterci nelle condizioni

possibilmente scevre da ogni critica. Si capisce che nel fatto speciale si rimane nel campo dell'esperimento. La parte più difficile per risolvere questo quesito è quella di potere sceverare nel modo più netto possibile, i due fattori delle lesioni nella febbre: tossine ed elevazione di temperatura. Per far ciò ci siamo valsi di una classica osservazione fisiologica, vale a dire della circolazione artificiale con cloruro di sodio in soluzione a 0. 75 per cento. Abbiamo dapprima voluto studiare se questo metodo di circolazione così detto fisiologico fosse soltanto innocuo per rispetto alla funzione di conservazione dell'organismo oppure non desse luogo a quelle alterazioni assai leggere che sono compatibili colla vita dell'animale. Tenendo come termine di paragone i fatti istologici osservati nelle sezioni di cervello di animali trattati col metodo fisiologico, abbiamo studiato la corteccia cerebrale di animali sottoposti a questa circolazione elevando e abbassando al di là dei limiti fisiologici la temperatura della soluzione salina. Ritenendo che il plasma sanguigno sovrariscaldato, astrazione fatta dalle tossine che esso porta in circolo, produca lesioni cellulari, dobbiamo ammettere che queste si verifichino in tutti quanti i visceri, e di conseguenza che se ne abbia una alterazione del ricambio materiale, la quale certamente aggrava nella corteccia cerebrale quelle lesioni che per sè stesso il sangue sovrariscaldato potrebbe portarvi. E così nel nostro esperimento noi siamo sicuri di non avere a che fare nè con tossine, nè con prodotti anomali del ricambio. Tolto di mezzo qualunque elemento di discussione non è rimasta altra difficoltà che quella operativa e quella dell'apparecchio per ottenere una temperatura costante del liquido da iniettarsi. Descriveremo in breve l'apparecchio e il metodo operativo.

***

Per esperienze fatte precedentemente abbiamo visto che la circolazione artificiale del cervello procede in modo regolare e costante attraverso aghi (1 e 2) del diametro di mezzo millimetro, tenendo il recipiente col liquido da iniettare all'altezza di metri uno e mezzo. Per liquido da iniezione ci siamo serviti della soluzione fisiologica (0. 75 per cento) di cloruro di sodio. In genere basta un litro di detta soluzione. La parte più difficile è quella di mantenere una temperatura costante. A questo noi abbiamo ovviato calcolando, dopo ripetute prove, la dispersione del calorico attraverso il tubo di cautciù, il tubo a **Y** di vetro e gli aghi di innesto. Si è visto che la dispersione si poteva calcolare di 5° C, fasciando con cotone il tubo a **Y**. All'altezza di un metro e mezzo si collocava un vaso cilindrico metallico contenente il liquido da iniezione (V. fig.) (A). Questo

vaso è chiuso e soltanto ha inferiormente e lateralmente un tubo lungo 4 o 5 cm., al quale viene innestato il tubo di cautciù. Nella parete superiore vi sono tre aperture: in una di queste entra il termometro, (T) la seconda serve per introdurre il liquido (I) e la terza per dare passaggio all'aria. (Z) Questo vaso è contenuto in un altro più grande pieno di acqua da scaldarsi; quest'ultimo tiene così il primo in bagnomaria. Sotto a questo vaso di rivestimento si pone una lampada col termo-regolatore. Così abbiamo il vantaggio di potere mantenere il vaso che contiene la soluzione di cloruro di sodio a una temperatura costante. Il tubo di cautciù che è innestato alla parte inferiore del vaso si unisce al tubo di vetro **Y**, ai due rami del quale stanno due pezzi di tubo di cautciù che portano gli aghi col rubinetto. Quando la temperatura della soluzione di cloruro di sodio ha raggiunta la costante voluta si inizia l'operazione sul coniglio.

Si fissa il coniglio in posizione supina colla testa in estensione, in modo che il collo si presenti ben scoperto per l'operazione. Si radono i peli sulla regione anteriore del collo e se ne fa un'incisione longitudinale che dalla cartilagine tiroide va fino al giugulo e che in media è della lunghezza di cm. 5 a 5 e mezzo.

Si taglia così il derma, poi colla tenta s' incide l'aponevrosi del collo; tagliata la quale, lateralmente ai muscoli sternocleidomastoidei si vedono le giugulari. Quindi si recidono all'inserzione inferiore i muscoli sternocleidomastoidei, sotto i quali risaltano pulsanti le due carotidi, che si liberano dall'aponevrosi soprastante e dall'avventizia isolandole dal vago e dal filetto del simpatico. Come si sa, le carotidi comuni nel coniglio decorrono nel muscolo sternoioideo lateralmente alla trachea, e la carotide sinistra è generalmente più bassa e più profonda di quella di destra [Krause (1)]. Si pone sotto alle carotidi un pezzetto di sughero solcato nel mezzo per accogliere l'arteria e per fissarla per comodità operativa. A ciascuna delle due carotidi si pongono due lacci di seta; uno all'estremità superiore e uno alla inferiore del sughero che è lungo un centimetro. Questi lacci hanno un nodo chirurgico, lasciato sciolto. A questo punto dell'operazione uno degli operatori stringe il laccio inferiore di una delle carotidi, mentre l'altro rapidamente con forbici sottili fa un piccolo taglio trasversale sulla carotide stessa in mezzo ai due lacci e cerca di introdurvi subito l'ago dell'iniezione. Se ciò subito non riesce, prende la tenta e dal lato smussato colla scalanatura rivolta in basso la introduce

(1) W. Krause. *Die Anatomie des Kaninchens in topographischer und operativer Rücksicht.* Leipzig, 1884, pag. 248.

nel foro praticato e con questa guida fa penetrare l'ago da iniezione. Durante questo tempo dell'operazione si tira in alto, leggermente il laccio superiore perchè non refluisca molto sangue. E appena introdotto l'ago, intorno ad esso si conduce e si stringe fortemente il laccio superiore. Dopo ciò si apre subito il rubinetto dell'ago per dar passaggio al liquido. Al momento stesso nel quale il liquido passa attraverso la carotide, si hanno di solito delle forti scosse da parte dell'animale, sia della testa sia di tutti gli arti, dimodochè non è difficile il caso che le cannule da iniezione escano dal lume vasale; e siccome, sia per l'emorragia reflua consecutiva, sia per la coartazione immediata del vaso arterioso, riesce difficile introdurvela nuovamente, così è consigliabile, oltre il laccio, di fermare la parete arteriosa al tubo d'iniezione con una pinza del Péan. Immediatamente si pratica il taglio della giugulare dello stesso lato. Più rapidamente che è possibile si fa la stessa operazione anco per l'altra carotide e quindi si ferisce con un bisturi il cuore, in modo che possa avere esito tutto il sangue che viene dalle parti superiori anco quello che scorre dalle vene vertebrali. Si sorveglia che la circolazione proceda bene e di ciò ce ne assicuriamo prima di tutto vedendo sgorgare la soluzione di cloruro di sodio quasi limpido dalle vene giugulari e poi dall'edema che si va producendo nella lingua, nel naso, negli occhi e nelle parti molli della testa dell'animale. Contemporaneamente si controlla la temperatura del liquido che esce dalle giugulari e che si accumula all'intorno del collo e dopo 30 minuti si sospende la circolazione artificiale e rapidamente si procede all'autopsia.

Per le esperienze a basse temperature quando occorreva un grado minore di quello che la soluzione salina acquistava a contatto dell'ambiente esterno, si mettevano piccoli pezzi di ghiaccio nel vaso più grande (vedi figura) fino ad ottenere la temperatura voluta.

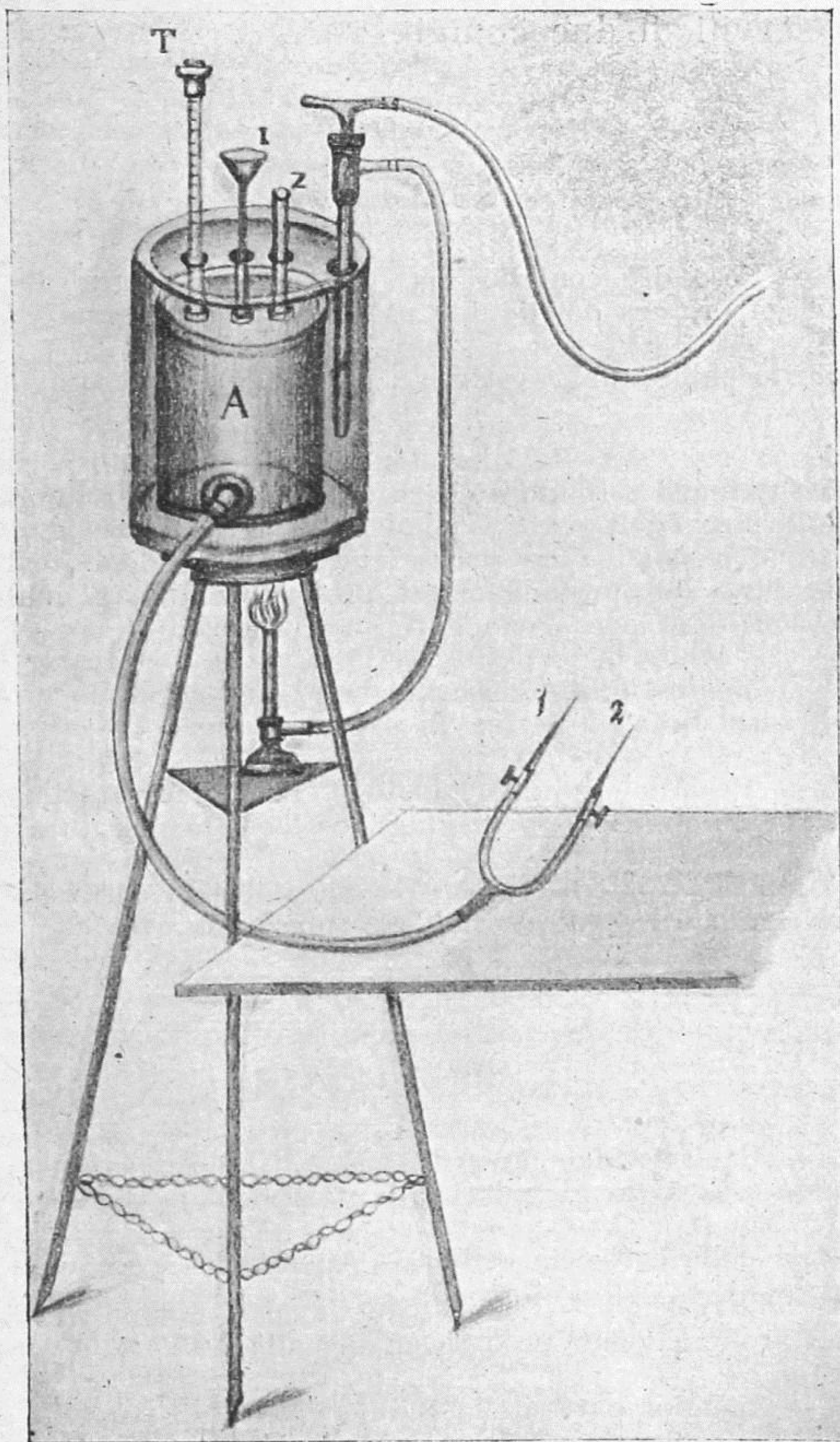
*
* *

Levato il cervello, si mettono alcuni piccoli pezzi nel liquido di Cayal, altri in soluzione all'1 % di sublimato corrosivo (Heidenhein), altri in liquido di Müller. E poi si procede agli induramenti e alle colorazioni secondo i metodi noti: Cayal, Nissl, ematossilina e litio-carminio. I preparati sono stati osservati al microscopio Zeiss con Oc 3 Ob DD = 320 d; e colla immersione Oc 4, Ob imm. $^1/_{12}$ = 950 d.

Secondo quello che già in parte abbiamo accènnato le nostre ricerche possono essere divise in tre serie:

I Serie: circolazione artificiale del cervello con soluzione di cloruro di

sodio alla temperatura dell'animale. Sappiamo che la temperatura non è eguale nelle varie specie di animali e nemmeno costante per tutti gli individui di una stessa specie; così, per citarne alcuni fra gli uccelli, il gabbiano ha una temperatura di 37°. 8 C, la rondine e la cincia di 44°. 03 C; fra i mammiferi, il delfino 35°. 5 C, il sorcio 41°. 1 C. Pel coniglio viene



data una temperatura rettale di 38° C e noi l'abbiamo potuta osservare in media costante (oscillazione di 1 o 2 linee) e prima di procedere ad ogni esperimento ce ne siamo sempre assicurati. Il grado di temperatura rettale è stato da noi preso come termine di confronto e come temperatura fisiologica; per quanto questa temperatura non corrisponda esattamente a quella del sangue che circola nelle varie sezioni del corpo, fra le quali anche vi è sempre una leggera differenza.

II Serie: circolazione artificiale del cervello con soluzione di cloruro di sodio a temperature superiori a 38° C. Abbiamo esperimentato con varie temperature e per ciascuna di queste ci siamo serviti di due conigli.

III Serie: circolazione artificiale del cervello con soluzione di cloruro di sodio a temperature al disotto di 38° C; e anco qui per ciascuna esperienza ci siamo serviti di due conigli.

SERIE I.

Esperimento I. — Peso del coniglio gm. 1320. Temperatura del liquido introdotto nelle carotidi 38° C. Temperatura del liquido uscente dalle giugulari 37°.5 C. Durata dell'esperimento 30′.

All'autopsia: colorito pallido della corteccia cerebrale, leggero aumento di liquido nei ventricoli.

Esame della corteccia cerebrale. — Col metodo Cayal si notano poche lesioni negli elementi nervosi, che si residuano soltanto a scarse varicosità dei prolungamenti protoplasmatici delle grandi cellule piramidali.

Col metodo Nissl si vedono zone periferiche di rarefazione nell'elemento cellulare, specialmente verso la base dei prolungamenti protoplasmatici, i quali prolungamenti si mostrano granulosi e con limiti poco bene definiti. Il nucleo è spesso pallido, rigonfiato ed eccentrico.

Colla colorazione all'ematossilina di Ehrlich e al litio-carminio vi è soltanto leggerissima dilatazione degli spazi linfatici perivasali e pericellulari.

Esperimento II. — Peso del coniglio gm. 1340. Temperatura della soluzione introdotta nella carotide 38° C. Il liquido esce dalle giugulari con temperatura di 37°.7 C. Durata dell'esperimento 30′.

Le lesioni macroscopiche e microscopiche riscontrate nella corteccia cerebrale coi vari metodi sono identiche a quelle riscontrate nell'esperienza precedente.

SERIE II.

Esperimento I. — Coniglio del peso di gm. 1300. Temperatura del liquido, che si inietta, 39° C. Il liquido esce dalle giugulari alla temperatura di 38°.8 C. La durata dell'esperimento è di 30′.

All'autopsia: anemia della corteccia cerebrale e aumento del liquido ventricolare.

Esame della corteccia cerebrale. — Col metodo Cayal si notano in molti elementi spezzature e varicosità nei prolungamenti protoplasmatici alla periferia e verso la base. Il cilindrasse è ben conservato.

Col metodo Nissl la maggior parte delle cellule grandi piramidali e piccole si mostrano rigonfiate, con protoplasma scolorato e nucleo vescicoloso e pallido. Alcuni elementi presentano solamente un residuo di protoplasma e in questi il nucleo è grosso con bordi irregolari. Alcuni prolungamenti protoplasmatici sono staccati dal corpo cellulare: gli altri sono tutti più o meno rigonfi e pallidi.

Coll'ematossilina Ehrlich e col litio-carminio si nota dilatazione degli spazi linfatici perivasali e di quelli pericellulari, nonchè dilatazione specialmente dei vasi brevi con rigonfiamento dell'endotelio.

Esperimento II. — Coniglio del peso di gm. 1340. Temperatura del liquido da iniettarsi 39° C. Il liquido esce dalle giugulari alla temperatura di 38°.9 C. Durata dell'esperimento 30′. Durante l'esperimento la cannula innestata nella carotide destra si occlude, per cui, per quanto all'autopsia si trovassero gli stessi fatti anatomici in tutti e due gli emisferi, pure le ricerche istologiche sono state praticate soltanto nella corteccia dell'emisfero sinistro,

specialmente per essere più sicuri che esso era stato attraversato dalla detta soluzione a una temperatura costante.

L'esame macroscopico e microscopico confermò pienamente le lesioni riscontrate nell'esperienza I di questa serie.

ESPERIMENTO III. — Coniglio del peso di gm. 1310. Temperatura del liquido fatto circolare per le carotidi 40° C. La soluzione esce dalle giugulari alla temperatura di 39°. 8 C Durata dell'esperimento 30'.

All'autopsia si notano gli stessi fatti di edema e di raccolta di liquido citrino nei ventricoli.

Esame della corteccia cerebrale. — Già col metodo della impregnazione cromoargentea si nota qua e là qualche elemento cellulare deformato nei suoi contorni. Molti prolungamenti protoplasmatici presentano spezzature e varicosità numerose, sia alla base, sia nel loro decorso. Anco il cilindrasse presenta qualche spezzatura, sono pure evidenti varicosità nei prolungamenti delle cellule di nevroglia.

Col metodo di Nissl si vedono ancora meglio i contorni frastagliati della parete protoplasmatica e in molte cellule anzi non si trova intorno al nucleo che poca quantità di protoplasma disposta a cappuccio coll'apice verso il prolungamento cilindrassile, e in altre zone scolorate di rarefazione con piccolissimi vacuoli. I prolungamenti protoplasmatici sono appena accennati, tanto sono pallidi e rarefatti; e altri invece si presentano con numerose spezzature, zone pallide e irregolarità nel loro decorso. I prolungamenti cilindrassili sono più rispettati, ma anco in questi si nota una minore assunzione di sostanza colorante. Il nucleo in generale è rigonfiato e si mostra eccentrico in quelle cellule a protoplasma più alterato; è pallido, mentre spicca nel mezzo il nucleolo fortemente colorato. Col litiocarminio e coll'ematossilina Ehrlich si vedono enormemente dilatati gli spazi perivasali e pericellulari; dilatati pure sono i vasi della corteccia, che presentano rigonfiato e pallido l'endotelio.

ESPERIMENTO IV. — Coniglio del peso di gm. 1340. Temperatura del liquido introdotto per le carotidi 40° C.; esce dalle giugulari alla temperatura di 39°. 9 C. Durata dell'esperimento 30'.

All'autopsia e all'esame microscopico sia per intensità come per estensione di lesioni si sono riscontrati gli stessi fatti che nello esperimento n. III.

ESPERIMENTO V. — Coniglio del peso di gm. 1300. Temperatura del liquido da iniettarsi 41° C. Il liquido esce dalle giugulari alla temperatura di 40°. 7 C. Durata dall'esperimento 30'.

All'autopsia: cervello anemico con aumento del liquido citrino nei ventricoli.

Esame della corteccia cerebrale. — Il metodo Cayal fa vedere molti elementi nervosi deformati nei loro contorni; a questi elementi corrispondono dei prolungamenti protoplasmatici con numerose spezzature nel decorso, con varicosità e spesso anco staccati dall'elemento stesso cellulare. Quegli elementi che hanno contorni bene conservati presentano continuità coi loro prolungamenti. In più di un elemento si trova il cilindrasse varicoso e qualche volta anche con interruzione. I prolungamenti della nevroglia presentano varicosità.

Col metodo di Nissl molte cellule grandi e piccole piramidali, ma più le grandi presentano contorni anfrattuosi; di altre non è rimasta che piccola quantità di protoplasma disposta a cappuccio verso la parte del prolungamento nervoso, dei quali in questi casi si ha soltanto un accenno leggiero. Dalla parte opposta si hanno dei granuli irregolarmente disposti intorno al nucleo, che è grosso e pallido, con nucleolo centrale fortemente colorato. I prolungamenti protoplasmatici in parte hanno assunto una colorazione pallida e altri non sono visibili. Poco colorati sono ancora molti prolungamenti nervosi.

Col metodo all'ematossilina Ehrlich e col litio-carminio si notano dilatati gli spazi pericellulari, e perivasali, come pure dilatati sono i vasi brevi, i quali presentano l'endotelio rigonfio e pallido.

ESPERIMENTO VI. — Coniglio del peso di gm. 1350. Temperatura del liquido che si inietta 41° C.; esce dalle giugulari alla temperatura di 40°. 8 C. Durata dell'esperimento 30'.

All'esame macroscopico e microscopico della corteccia cerebrale le lesioni sono quasi del tutto simili a quelle trovate nella esperienza n. V, tranne che si nota un maggior numero di cilindrassi più colorati e alcuni nuclei che non hanno subito grandi alterazioni anco fra quelli delle grandi cellule piramidali.

ESPERIMENTO VII. — Coniglio del peso di gm. 1930. Temperatura del liquido da iniettarsi 42° C.; esce dalle giugulari alla temperatura di 41°. 8 C. Durata dell'esperimento 30'.

All'autopsia: edema notevolissimo del cervello e liquido citrino nei ventricoli.

Esame della corteccia cerebrale. — Col metodo Cayal si nota qualche varicosità e dilatazione nei prolungamenti protoplasmatici, specie verso la periferia, ma anco verso la base. Qualche cilindrasse è ben conservato, ma altri presentano spezzature.

Nelle sezioni colorate col metodo di Nissl si trova qualche corpo cellulare con contorno raggrinzato; e a questi corrisponde un notevole grado di rarefazione periferica del protoplasma, con nucleo raggrinzato e nucleolo fortemente colorato. Qualche altra cellula è anche più alterata, e oltre al raggrinzamento notevole dei prolungamenti e dei contorni protoplasmatici rimangono di essa pochi granuli protoplasmatici, compresi in larghe maglie di sostanza acromatica e che hanno un colorito di foglia secca. A queste corrisponde un nucleo eccentrico, pallido, raggrinzato, con nucleolo molto visibile.

Colla ematossilina Ehrlich e col litio-carminio si notano molti vasi brevi dilatati con endotelio pallido, e dilatazione pure degli spazi pericellulari e perivasali.

ESPERIMENTO VIII. — Coniglio del peso di gm. 1830. Temperatura del liquido al momento che si inietta 42° C. Esce dalle giugulari alla temperatura di 41°. 7. Durata dello esperimento 30′.

All'autopsia e all'esame microscopico gli stessi fatti che nel n. VII di questa serie.

ESPERIMENTO IX. — Coniglio del peso di gm. 1320. Temperatura del liquido iniettato 43° C. Temperatura del liquido che esce dalle giugulari 43° C.

Il coniglio non viene ucciso con un colpo di bisturi al cuore come tutti i precedenti. Muore dopo 8 minuti in preda a convulsioni generali. Durata dell'esperimento 30′.

All'autopsia: anemia del cervello, liquido citrino nei ventricoli.

Esame della corteccia cerebrale. — Col metodo di Cayal si notano spezzature e varicosità in alcuni prolungamenti protoplasmatici delle cellule grandi piramidali. Il cilindrasse spesso presenta spezzature. Nei prolungamenti delle cellule della nevroglia si notano pure piccole varicosità.

Col metodo di Nissl alla tionina e al bleu di metilene si nota qualche cellula con contorni deformati, raggrinzati, con protoplasma granuloso e intensamente colorato. In altri elementi si hanno delle zone periferiche non colorate. Molti nuclei eccentrici granulosi; alcuni rigonfi, altri con contorno raggrinzato e nucleolo molto colorato e spesso eccentrico. Nel secondo e terzo strato della corteccia le lesioni cellulari sono assai meno visibili e si riducono a semplice deformazione del contorno protoplasmatico con rigonfiamento dei nuclei.

Molti prolungamenti protoplasmatici sono granulosi e sbiaditi fin verso la base. Cilindrasse pallido, poco colorato.

Col metodo dell'ematossilina Ehrlich e del litio-carminio si rileva notevole dilatazione degli spazi pericellulari e delle guaine linfatiche perivasali, specialmente nei vasi brevi, nei quali tutti si nota opacamento e rigonfiamento dell'endotelio.

ESPERIMENTO X. — Coniglio del peso di gm. 1340. Temperatura del liquido da iniettarsi 43° C. Temperatura del liquido che esce dalle giugulari 42°. 8 C. Il coniglio si uccide con un colpo di bisturi al cuore, come nei casi antecedenti al n. IX. Durata dell'esperimento 30′.

All'autopsia e all'esame microscopico si riscontrano lesioni quasi simili a quelle trovate nel caso precedente, colla sola differenza che vi si nota col metodo di Nissl maggiori lesioni del nucleo (raggrinzamento e omogeneizzazione) e più numerose alterazioni dei prolungamenti nervosi.

ESPERIMENTO XI. — Coniglio del peso di gm. 1380. Temperatura della soluzione che si inietta 45° C. Temperatura del liquido, quando esce dalle giugulari 44°. 7 C. Si uccide al solito il coniglio con un colpo di bisturi al cuore. Durata dell'esperimento 30′.

All'autopsia: edema della corteccia cerebrale; liquido citrino nei ventricoli; intensa anemia del cervello.

Esame della corteccia cerebrale. — Col metodo di Cayal il corpo cellulare delle grandi piramidali è per lo più deformato, e molto meno è quello delle piccole e delle fusiformi. Si notano spezzature e varicosità nei prolungamenti protoplasmatici, i quali hanno pochissime diramazioni secondarie. Il prolungamento cilindrassile presenta qualche varicosità: le quali sono assai numerose nei prolungamenti della nevroglia.

Col metodo di Nissl oltre la deformazione evidentissima e già descritta, le cellule grandi piramidali e alcune anche delle piccole si presentano rigonfiate, con zone pallide periferiche e in alcune il protoplasma è ridotto alla sola parte cromatica disposta a rete all'intorno del nucleo. Nucleo pure rigonfiato, eccentrico e molte volte raggrinzato, pallido con nucleolo eccentrico e fortemente colorato. I prolungamenti protoplasmatici sono poco visibili e per la maggior parte presentano spezzature fin verso la base. Anche il cilindrasse è pallido.

Gli elementi cellulari poligonali, fusiformi si presentano pure rigonfiati con contorni non sempre ben definiti, con nucleo rigonfiato, globoso.
Coll'ematossilina Ehrlich e col litio-carminio si vedono gli spazi pericellulari e perivasali fortemente dilatati con endotelio pallido, rigonfiato, in molti punti con apparenza di necrosi.

Esperimento XII. — Coniglio del peso di gm. 1360. Temperatura del liquido che si inietta 45° C. Il liquido esce dalle giugulari alla temperatura di 44°. 9 C. Durata dell'esperimento 30'.
All'autopsia e all'esame microscopico si notano presso a poco le stesse gravi lesioni che nel n. XI di questa serie.

SERIE III.

Esperimento I. — Coniglio del peso di gm. 1430. Temperatura del liquido al momento che s'inietta 25° C. Il liquido esce dalle giugulari dopo 10' alla temperatura di 32° C; dopo 20' alla temperatura di 29°.5 C, dopo mezz'ora alla temperatura di 27° C. Durata dell'esperimento 30'.
All'autopsia si nota: edema della corteccia cerebrale, che è pallida, e raccolta di liquido citrino nei ventricoli.

Esame della corteccia cerebrale. — Col metodo Cayal gli elementi nervosi presentano contorni ben delineati e soltanto nei prolungamenti protoplasmatici di qualche cellula grande piramidale si notano spezzature e varicosità, specialmente nelle parti più periferiche. Anche i detriti secondari non sono visibili. Il cilindrasse è sempre conservato. Nessuna lesione apparente della nevroglia.
Col metodo di Nissl gli elementi dei vari strati della corteccia sono in genere normali e poche sono quelle cellule che presentano qualche zona del protoplasma periferico scolorato. Qualche nucleo è rigonfiato e pallido, mentre alcuni prolungamenti protoplasmatici si presentano poco colorati.
Coll'ematossilina Ehrlich e col litio-carminio gli spazi pericellulari e gli spazi linfatici perivasali sono leggermente dilatati.

Esperimento II. — Coniglio del peso di gr. 1440. Temperatura del liquido che si inietta 25° C. Il liquido esce dalle giugulari alla temperatura di 29° 5C. dopo 10'; di 27° C. dopo 20'; di 36° C. dopo mezz'ora. Durata dell'esperimento 30'.
All'autopsia: edema della corteccia cerebrale e liquido citrino nei ventricoli. L'esame microscopico della corteccia cerebrale ci rileva le stesse alterazioni sia protoplasmatiche sia del nucleo e dei prolungamenti che nel coniglio n. I di questa serie. Soltanto si nota minor numero di cellule che presentano alterazioni cromatiche periferiche.

Esperimento III. — Coniglio del peso di gr. 1410. La temperatura del liquido che si inietta è 19° C. Il liquido esce dalle giugulari dopo 10' a 30°; poi a 28° C., poi a 24° C. Durata dell'esperimento 30'.
All'autopsia: edema della corteccia cerebrale, liquido citrino nei ventricoli.

Esame della corteccia cerebrale. — Col metodo Cayal gli elementi nervosi si vedono con contorni ben definiti, ma qualcuno, specie nello strato delle grandi cellule piramidali presenta varicosità e spezzature nei prolungamenti protoplasmatici. Alcuni elementi si mostrano con scarse ramificazioni secondarie. Il cilindrasse è sempre ben conservato. Nessuna lesione degli elementi della nevroglia.
Col metodo Nissl si notano rare cellule con zone periferiche scolorate. Qualche nucleo ingrandito o pallido. Pochi sono i prolungamenti protoplasmatici che si presentano sbiaditi e con qualche spezzatura.
Coll'ematossilina Ehrlich e col litio-carminio si nota leggera dilatazione degli spazi pericellulari e degli spazi linfatici perivasali, specialmente dei vasi brevi.

Esperimento IV. — Coniglio del peso di gr. 1380. Temperatura del liquido quando si inietta 19° C. Il liquido esce dalle giugulari alla temperatura prima di 28° C., poi di 27° C. e infine dopo mezz'ora di 23° C. Durata dell'esperimento 30'.
Anco in questo si notano all'esame macroscopico e microscopico della corteccia cerebrale le stesse alterazioni che nel caso precedente.

Esperimento V. — Coniglio del peso di gr. 1400. Temperatura del liquido che si inietta 16° C. Il liquido esce dalle giugulari dopo 15' alla temperatura di 21° C.; dopo mezz'ora alla temperatura di 18° C. Durata dell'esperimento 30'.

Esame della corteccia cerebrale. — All'autopsia: anemia della corteccia cerebrale e liquido citrino nei ventricoli.

Col metodo Cayal si nota soltanto qualche rara spezzatura in alcuni prolungamenti protoplasmatici. La forma del corpo cellulare e il cilindrasse sono conservati. Nessuna lesione della nevroglia.

Col metodo di Nissl si trova qualche zona sbiadita periferica nelle cellule grandi piramidali. Più rare e meno estese nelle piccole. Vi è qualche nucleo raggrinzato e omogeneizzato. I prolungamenti protoplasmatici sono più scolorati del normale e presentano qualche rara interruzione.

Coll'ematossilina Ehrlich e col litio-carminio si nota una leggera dilatazione degli spazi pericellulari e degli spazi linfatici perivasali.

Esperimento VI. — Coniglio del peso di gr. 1370. Temperatura del liquido, quando s'inietta 16° C. La temperatura del liquido quando esce dalle giugulari è dopo 15′, 22° C.; dopo mezz'ora 18° C. Durata dell'esperimento 30′.

Le alterazioni macroscopiche e microscopiche sono identiche a quelle del caso precedente.

Esperimento VII. — Coniglio del peso di gr. 1360. Temperatura del liquido al momento che si inietta 8° C. La temperatura del liquido che esce dalle giugulari è dopo 15′ 16° C.; dopo 20′, 12° C. e dopo mezz'ora 9° C.

All'autopsia: edema e liquido citrino nei ventricoli.

Esame microscopico della corteccia cerebrale. Col metodo Cayal si nota deformazione degli elementi cellulari della corteccia con numerose spezzature e varicosità nei prolungamenti protoplasmatici; i quali molte volte sono spezzati fino verso la base. Qualche raro cilindrasse presenta piccole varicosità, le quali sono molto più evidenti nei prolungamenti delle cellule della nevroglia.

Col metodo di Nissl si osserva che in molte cellule piramidali il protoplasma si presenta scolorato e a volte assume un aspetto reticolato con nucleo grande e contorni poco netti, pallido e con nucleolo poco visibile. In molte di queste cellule mancano i prolungamenti protoplasmatici, e in altre questi si trovano spezzati nel loro decorso e anche più verso la base. Anche nelle piccole piramidali e nelle poligonali si trovano alcuni elementi deformati con zone sbiadite e nucleo rigonfio.

Coll'ematossilina Ehrlich e col litio-carminio si nota dilatazione dello spazio pericellulare e dello spazio linfatico perivasale. Nessuna lesione dell'endotelio.

Esperimento VIII. — Coniglio del peso di gr. 1320. Temperatura del liquido da iniettarsi 8° C. Il liquido esce dalle giugulari dopo un quarto d'ora a 15° C., dopo venti minuti a 12° C., dopo mezz'ora a 10° C. Durata dell'esperimento 30′.

All'esame macroscopico e microscopico della corteccia cerebrale coi vari metodi le alterazioni sia per intensità che per estensione sono del tutto simili a quelle dell'esperienza precedente.

* * *

Riassumendo, il concetto che ci ha guidati nel fare questi esperimenti è stato quello di volere determinare con dati positivi, finchè ci fosse possibile, se durante il decorso di una malattia febbrile, le lesioni intravedute clinicamente e verificate all'autopsia fossero soltanto in dipendenza dell'azione deleteria delle tossine circolanti nel sangue o se una piccola parte di queste non si dovesse piuttosto attribuire all'azione dell'altro fattore importantissimo della febbre: la temperatura.

Ciò chè già il Silvagni, in un suo studio sul delirio nel corso delle malattie infettive, ebbe a sostenere, avendo osservato che in molte intossicazioni apiretiche non si aveva delirio, che tutte le forme febbrili invece lo possono dare, che il delirio acuto si accompagna a notevole

ipertermia e che i tifosi deliranti messi nel bagno freddo ne escono a temperatura abbassata e spesso coscienti.

Come già dapprincipio abbiamo esposto, per risolvere questa questione era necessario innanzi tutto metterci al coperto dalle obbiezioni che con maggior facilità ricorrono alla mente e prima fra tutte era quella di stabilire quali e quante fossero le alterazioni in seguito alla circolazione artificiale della soluzione fisiologica (0. 75 °/₀) di cloruro di sodio portata a una temperatura di 30° C che rimanesse costante durante tutto il tempo dell'esperimento (30'). E l'apparecchio da noi adoperato e descritto ci ha sempre dato buoni resultati. Visto che la circolazione artificiale fatta in queste condizioni di temperatura non ha prodotto che lievissime alterazioni degli elementi nervosi; le quali così per estensione come per qualità poco si discostano da quelle che uno di noi ha riscontrato nella corteccia cerebrale dei conigli uccisi in condizioni normali di salute (1), abbiamo creduto molto ragionevole potere ritenere quest'esame istologico, come termine di confronto; tanto più poi che dobbiamo considerare un altro fatto importantissimo, benchè ipotetico, vale a dire che la circolazione artificiale toglie agli elementi cellulari il contatto col plasma sanguigno il quale dà loro vitalità e quindi resistenza maggiore all'azione di cause nocive.

Le alterazioni da noi riscontrate sono sempre state maggiori per le temperature superiori alla fisiologica che per quelle più basse e abbiamo costantemente in tutti i nostri casi notato che le alterazioni aumentano di estensione e di intensità, quanto più si eleva la temperatura del liquido circolante oppure quanto più si abbassa al disotto della norma.

E infatti se il liquido circolante a 39° C o 40° C produceva poche lesioni protoplasmatiche e rispettava il cilindrasse, la nevroglia e in parte anche il nucleo cellulare; a 41° C, a 42° C e a 43° C anche questi elementi si sono mostrati alterati sempre in grado proporzionatamente maggiore e si è trovato pure intorbidamento e rigonfiamento dell'endotelio vasale. Per verificare sempre meglio questo fatto abbiamo pure voluto fare due esperienze con liquido circolante di 45° C, ciò che non è da nessun autore detto che siasi verificato in qualcuna delle malattie febbrili, che più danno luogo a innalzamenti della temperatura, soltanto in una osservazione di J. W. Teale (2) il quale osservò per più giorni una temperatura di 122° F = 50° C in una giovane, che in seguito a caduta da cavallo si

(1) U. Alessi. *Osservazioni d'istologia cerebrale.* Manicomio moderno, 1898, n. 3.
(2) J. W. Teale. Lancet, 1875.

era rotta la 5ª e 6ª costa e schiacciata la 6ª vertebra dorsale e che non ostante queste lesioni e questa temperatura guarì.

Questa è la temperatura più alta che sia stata verificata nell'uomo. All'esame istologico dei due conigli così trattati non solo abbiamo trovato lesioni maggiori degli altri riguardanti il protoplasma, i prolungamenti protoplasmatici, il nucleo, il cilindrasse e la nevroglia, ma si è pure osservato un vero e proprio stato di necrosi dell'endotelio vasale. Risulta molto chiaro da questi esperimenti come anche la temperatura possa realmente per conto proprio e indipendentemente da qualsiasi altra ragione morbosa, produrre lesioni degli elementi della corteccia cerebrale; ciò che sta in accordo con quanto affermano Laveran e Regnard (1) e cioè che la morte degli animali sottoposti a temperature gradatamente crescenti è dovuta all'azione diretta del calore sul sistema nervoso prima per azione eccitante poi paralizzante.

Per le temperature più basse della normale si deve notare come primo fatto che il liquido nei primi momenti della circolazione aumenta leggermente la sua temperatura passando attraverso il cervello, ma che poi esce con poca differenza da quella, con cui è introdotto. Le lesioni non sono molto gravi e tanto a 25° C che a 19° C sono soltanto limitate ai prolungamenti protoplasmatici e alla parte periferica del protoplasma cellulare delle grandi piramidali. A 16° C comincia a risentirsene leggermente anco il nucleo e a 8° C anche il cilindrasse e i prolungamenti della nevroglia presentano qualche varicosità e le lesioni si estendono a tutti i vari strati della corteccia. Queste lesioni non sono poi molto gravi e tali forse da non sospendere la vita dell'animale ciò che sarebbe in relazione con quanto affermano Walter e Howart di aver cioè richiamato in vita colla respirazione artificiale animali adulti raffreddati fino a 9° C e giovani fino a 5° C.

In tutte le esperienze delle tre serie abbiamo costantemente notato dilatazione dello spazio pericellulare e dello spazio perivasale. A questo proposito, va notato che Lewaschew (2) avrebbe riscontrato un differente comportamento dei vasi cerebrali nelle alte e nelle basse temperature e cioè dilatazione con temperature elevate e costrizione al disotto della temperatura fisiologica. Anche Blaschko (3) avrebbe trovato le stesse alterazioni, complicate a fuoruscita di leucociti negli spazi perivascolari.

---

(1) Laveran e Regnard. Acad. de méd., 27 novembre 1894.
(2) S. Lewaschew-Hayem. Revue de Sc. méd., 1882, XX, p. 18.
(3) Blaschko-Hayem. Revue de Sc. méd., 1882, XX, p. 53.

Ma noi dobbiamo notare che avendo operato sopra animali nei quali i centri vasomotori non potevano far risentire la loro azione a distanza, come accade nella circolazione naturale, dobbiamo ammettere che ciò evidentemente derivò dal fatto meccanico della circolazione e non da una vera e propria alterazione e stia in rapporto con quanto si è trovato macroscopicamente all'autopsia, cioè edema della corteccia cerebrale e aumento di liquido nei ventricoli.

CONCLUSIONI.

I. Le temperature elevate danno luogo a lesioni di tutte le diverse parti dell'elemento nervoso della corteccia.

II. Queste alterazioni sono proporzionali al grado dell'elevamento della temperatura.

III. Le alterazioni prodotte dall'abbassamento di temperatura sono proporzionatamente più leggere di quelle prodotte dall'elevamento.

IV. Le alterazioni prodotte dal freddo sono esse pure proporzionali alla temperatura.

V. Le alterazioni dovute così a temperatura elevata fino a 43° C, come alla temperatura bassa fino a 8° C sono tali da ritenere che, non sarebbero sufficienti ad uccidere l'individuo, perchè rientrano nella categoria di quelle lesioni, che l'Alessi ha dimostrato sperimentalmente di essere suscettibili di guarigione.

Ringraziamo sentitamente il nostro Professore per averci permesso di compiere nel suo Istituto questo lavoro e per averci dato buoni consigli.

V.

Istituto anatomo-patologico dell'Ospedale Incurabili
diretto dal prof. L. ARMANNI

Sul mezzo più adatto ad ottenere facilmente una tossina tetanica molto attiva

Ricerche sperimentali del dott. GIUSEPPE LIMONCELLI.

Le ricerche eseguite finora allo scopo di ottenere tossine sempre più attive, sono certamente molto numerose, e ne è giustificato lo scopo, data l'importanza teorica e pratica dell' argomento. Anzi queste indagini, pel tetano, hanno assunto tanto maggior valore in quanto che Behring, ha da non molto, ripetutamente dimostrato che il siero antitetanico ha assolutamente bisogno, per essere controllato, di una tossina notevolmente attiva, mentre con una più debole si hanno risultati assolutamente falsi.

Anche recentemente il Tizzoni ha notato la necessità di un tal fatto ed anzi mi piace riportare qui le sue stesse parole: « Per raggiungere questo risultato, di aver culture, cioè, che ad un determinato periodo di loro sviluppo (10-15 giorni) hanno un grado molto elevato di tossicità, ed una tossicità che si mostra costante in tutte le culture, bisogna rivolgere particolare attenzione ai mezzi di cultura in cui il bacillo del tetano è fatto sviluppare. Ai brodi ordinarii devono essere sostituiti mezzi di nutrizione a composizione più costante, meno complessa; substrati nutritivi in cui entrano solo quegli elementi che favoriscono la produzione del veleno, e dove invece, sono esclusi quelli che l'ostacolano, o da cui ha luogo sviluppo di prodotti che scompongono il veleno appena questo è formato (1).

Queste circostanze alle quali ho accennato indicano bene le necessità d'uno studio accurato dell'argomento, epperò, praticamente, che io mi sappia, non esistono per il tetano ricerche analoghe a quelle eseguite per altri microrganismi, e, specialmente per la difterite. E lo stesso Tizzoni, nel riconoscere tale mancanza, promette una serie di ricerche al riguardo, che però finora non hanno visto la luce. Per tali ragioni, ho creduto iniziare per lo meno, una serie d'indagini sperimentali per cercare d'illustrare un argomento tanto interessante.

(1) G. Tizzoni. *Sul modo di determinare la potenza del siero antitetanico, col metodo della mescolanza in vitro*. Riforma medica, anno 99, vol. IV, pag. 221.

Non conoscendo noi finora la esatta costituzione chimica delle tetanotossine, non possiamo dettare una formola di composizione d'un liquido che contenesse principii atti alla produzione di tali sostanze: dobbiamo contentarci di prove empiriche numerose, alle quali solo secondariamente deporre risultati più o meno fevorevoli. A seguire questa via però, a me pare, dobbiamo per lo meno farci guidare, o da criterii di analogia, per quanto è stabilito rispetto ad altre tossine, o da condizioni le quali derivino dalla conoscenza del decorso della infezione tetanica umana o sperimentale.

A tal'uopo un fatto che ha richiamato la mia attenzione è stato quello dimostrato dal professore Schütze il quale ha visto che, mentre la parte solida del cervello e propriamente la sostanza insolubile, ha potere antitossico, rispetto al veleno tetanico, le sostanze solubili invece posseggono in forte misura un'azione predisponente.

Ed anzi il prof. Ficher, aggiungendo sostanza cerebrale ai comuni materiali di cultura, ha potuto ottenere un notevolissimo aumento nella virulenza di moltissimi microrganismi.

Epperò, per tali ragioni, ho creduto, in una prima serie di ricerche, preparare varii terreni di cultura, alcuni dei quali usati per Io addietro con molto successo per la produzione di tossina tetanica, ed altri provenienti dallo impiego di infuso di sostanze cerebrali.

Tra i primi ho usato brodo di carne di animali bovini, preparato secondo il metodo di Koch; brodo preparato con estratto di carne, secondo le indicazioni dell'Arançon. Ho usato pure la sarcolina del Denayer che, per gli studî recenti del Simonetta, costituisce un buon terreno di cultura per moltissimi microrganismi. Invece non ho potuto far uso dell'albumosi di Heiden, pure tanto raccomandata, perchè mi son presto accorto che, coltivandovi bacilli del tetano, o altri microrganismi, si ha presto un precipitato, che va man mano aumentando, e che è costituito da una sostanza proteica. Ciò è dovuto alla acidificazione del substratum nutritivo, giacchè è facile riprodurre lo stesso fenomeno in una soluzione fresca di albumosi, aggiungendovi quantità anche minime, di acidi minerali o vegetali: epperò, non avendosi, o appena, sviluppo batterico in un liquido così modificato, ho dovuto abbandonar l'idea di usufruirlo per i miei scopi.

Parimenti ho cercato invano di adoperare il tropon, che è quasi completamente insolubile in acqua, anche alla pressione di tre atmosfere e che si scioglie solo in soluzioni alcaline così concentrate, da non permettere più lo sviluppo dei batterii. Anche il nutrosio, il somatosio, la nucleina di Kossel, ripetutamente preparate, e con diverse modalità tecniche, non mi han dato nessun risultato positivo; il bacillo tetanico, special-

mente nel nutrosio, non sviluppandosi affatto. Ho cercato pure di ottenere un terreno di nutrizione più semplice di quelli comunemente adoperati, di usare cioè albumina o peptone, ripetutamente purificato mercè successive precipitazioni con alcool forte; ma da questi mezzi di cultura, pure non si è avuto mai sviluppo di microrganismi, o se ne ebbe scarso, ma, quel che più monta, non si potette mai ottenere neppure una modica produzione di tossine.

Invece buon sviluppo ho avuto usando il metodo di Martin per il bacillo della difterite, lievemente modificato però, nel senso che ho sostituito all'incomodo uso degli stomaci di maiale la pepsina cloridrica, quanto più pura mi è stato possibile rinvenire in commercio, e l'acido idroclorico purissimo.

Dal cervello ho ottenuto una doppia serie di materiali nutritivi sia sostituendolo semplicemente alla carne nella preparazione del brodo alla Koch o alla Löffler, sia sottoposto a digestione artificiale, coll'aggiunta dell'un per cento di pepsina ed uno per cento d'acido idroclorico, lasciando in infusione per 24 ore alla temperatura di 37 centigradi, nel termostato; dopo bollendo, neutralizzando e filtrando.

Guidato dai buoni effetti ottenuti da Chantemesse, con i preparati di milza, ho usato, così come per il cervello, sia infuso semplice peptonizzato di milza, sia milza artificialmente digerita.

Tutti questi materiali di cultura erano accuratamente neutralizzati, cercandosi di ottenere una identica reazione alcalina, aggiungendo ai liquidi, resi perfettamente neutri, otto centimetri cubici per mille di una soluzione normale di soda caustica (40 $^0/_{00}$). Essi venivano sterilizzati frazionatamente nella stufa di Koch, ed impiegati nel modo che più sotto descriverò.

Il microrganismo usato per le mie ricerche, mi è stato gentilmente fornito dal prof. Scala dell'Istituto d'igiene della R. Università di Roma, in una provetta di agar, chiusa alla lampada, preparata col metodo di Hesse. Ho avuto cura, appena ricevuta la cultura del bacillo tetanico, e successivamente, sempre con breve intervallo di tempo, di rinnovar le culture sia in agar, col medesimo metodo, sia in brodo, usando a tal uopo, per la sua sicurezza e facilità, il metodo del Buchner, con tutte le cautele indicate dal Fermi per avere uu buon risultato.

Un po' più difficile è stata poi la ricerca di un metodo per lo sviluppo del bacillo in grosse quantità di liquido nutritivo, allo scopo di ottenere le tossine a me necessarie.

Ho tentato il metodo di Mac-Farlan ma i risultati non sono stati soddisfacenti. Parimenti ho tentato far sviluppare il bacillo in alti strati di liquido, con la sovrapposizione di olio o di olio di vasellina, ma i risultati anche qui, a dire il vero, sono stati molto poco incoraggianti.

Invece migliori effetti ho ottenuto usando il metodo recente dei signori G. Ampola e C. Ulpiani dell'Istituto Chimico dell'Università di Roma. Tal metodo è, per sè stesso, abbastanza complicato, però esso ha il vantaggio di lasciare un vuoto assoluto, che. quando la tecnica è bene eseguita, si conserva per tutta la durata di permanenza alla stufa dei palloni contenenti la cultura. Un solo inconveniente è da lamentare, e cioè il riscaldamento diretto e prolungato alla fiamma che, come è stato da molti autori dimostrato, modifica alquanto i terreni nutritivi, rendendoli un po' meno atti allo sviluppo delle tossine. Però, se si ha cura di non spinger molto oltre, per forza e per durata, l'ebollizione, quest'inconveniente è quasi del tutto eliminato.

Infine ho usato, solo per controllo però, fare il vuoto con una pompa di Gay-Lussac, con la quale, come s'intende, e così come con qualunque altra pompa, non si ha mai un vuoto assoluto, e cosi perfetto come quello che si ottiene col metodo suindicato.

Per fare gl'innesti nei palloni, contenenti ciascuno 200 c. c. dei diversi liquidi di cui ho innanzi parlato, usavo culture recenti in brodo del microrganismo, delle quali mi assicuravo con ripetuti preparati microscopici, circa la purezza assoluta. Innestati i matracci venivano messi nel termostato, a temperatura di 37 centigradi, e si aveva cura che le variazioni fossero ridotte al minimo.

Sono stato lungamente in forse sul tempo necessario allo sviluppo batterico, per ottenere una tossicità massima. I pareri degli autori sono, come si sa, enormemente discordi; però per molteplici considerazioni, ho creduto di limitare a sette giorni il soffermamento delle culture nella stufa e ciò innanzi tutto, perchè Tizzoni ha dimostrato che il massimo sviluppo di tossina si ha proprio in settima giornata, ed una seconda volta al quindicesimo giorno. Ma invero, la causa che mi ha fatto limitare ad un tempo relativamente breve, il soggiorno delle culture nella stufa, è stata quella che a me interessava sopratutto eseguire esperienze comparative; ora se avessi prolungato questo tempo, la sproporzione di sviluppo tra una cultura e l'altra, già dopo sette giorni abbastanza visibile, si sarebbe ancor più accentuata, ed in tal caso le ulteriori modificazioni della tossina già segregata, divenendo molto differenti, i risultati non sarebbero più stati paragonabili.

Al settimo giorno adunque, tolti i palloni dal termostato, essi venivano, con tutte le cautele dovute, aperti, e se ne riconosceva la purezza a mezzo di preparati colorati ed innesti. Dopo di che era necessario separar le tossine, e qui mi si è parata innanzi la maggiore difficoltà, il modo dico, come procedere per ottenere una buona tossina. Da principio ho tentato

il metodo del Tizzoni, e cioè la precipitazione con solfato d'ammonio della cultura già da prima filtrata a traverso carta pergamena, dissoluzione del precipitato in acqua distillata sterilizzata, nuova filtrazione e prolungata dialisi, sino a scomparsa di solfato ammonico, evaporazione e secchezza del liquido a temperatura di 40 C.. e ciò rapidamente ad evitare inquinamenti. La polvere secca, o meglio le scaglie grigio brunastre così ottenute venivano conservate in bottiglia oscura sterilizzata. Per usarla poi se ne scioglieva una parte esattamente pesata, in proporzione del liquido primitivo, in media avendo ricavato da ogni 100 c. c. di liquldo, 30 a 40 centigrammi di sostanza secca. Però questo metodo ho dovuto presto abbandonare, non tanto per la difficoltà che notevolmente aumentava, dato il gran numero di liquidi da trattare, quanto per l'attenuazione notevole che il processo impartiva alle tossine. E ciò è conforme a quanto ha recentemente dimostrato il Behring, il quale dal principio di questo anno usa un metodo molto più semplice, che anch'io ho creduto dover seguire: esso consiste nel filtrare la cultura attraverso candela porosa o carta pergamena, poi agitarla con toluolo e conservare il liquido in tal modo ottenuto, in bottiglie oscure sterilizzate, quasi piene e sotto uno spesso strato dello stesso toluolo. In generale da questo metodo ho ottenuto buoni risultati; il solo inconveniente, che mi sembra meriti esser notato, è quello che a lungo andare, se la filtrazione non fu esattissima, come succede usando la carta pergamena, attraverso la quale sfuggono sempre alcuni batterii, si ha nelle bottiglie un nuovo sviluppo batterico, il toluolo, invece di una sostanza disinfettante, costituendo un buon mezzo di separazione del liquido filtrato dall'aria esterna e permettendo perciò una buona cultura anaerobia. Questo fatto che non avviene per altri microrganismi, come si può giudicare da esperienze parallele alle mie, istituite in questo stesso Laboratorio, mi è accaduto invece con una certa frequenza per il bacillo del tetano, e ciò in rapporto sicuramente alla sua grande resistenza agli agenti chimici, ed alla sua vita anaerobia. Ho dovuto perciò usare per le mie esperienze, una filtrazione accurata attraverso candela di Chamberland, e solo in tal caso, il lamentato inconveniente non si è più verificato.

Le tossine così ottenute furono esperimentate sulle cavie mercè iniezioni sottocutanee numerose e ripetute, e di esse anzi, nei risultati che trascrivo, non ho tenuto affatto conto di quelle che mi dettero un esito appena dubbio.

Data l'estrema tossicità di codesti liquidi, ho dovuto quasi sempre, nel fare le iniezioni, ricorrere a diluizioni, ed ho usato dapprima il processo di Knorr, cioè diluizione della tossina in una soluzione di cloruro

sodico al 10 °/₀, che ho però facilmente sostituito, senza alcuna differenza di risultati, con una soluzione fisiologica (0. 75 °/₀).

Dopo quanto ho esposto ecco in questa tabella i risultati ottenuti:

DATA dell' iniezione	Cavia del peso medio di grm. 300	Qualità della tossina iniettata	Quantità della tossina iniettata	Risultato
23 marzo 1900	N. 1	Tossina da brodo alla Koch	c.³ 0,001	Tetano cronico.
Id.	N. 2	Tossina da estratto di carne	c.³ 0,001	Tetano cronico.
Id.	N. 3	Tossina da peptone	c.³ 0,001	Sopravvissuta.
Id.	N. 4	Tossina da sarcolina	c.³ 0,001	Sopravvissuta.
Id.	N. 5	Tossina da milzà con peptone	c.³ 0,001	Tetano cronico.
Id.	N. 6	Tossina da milza digerita	c.³ 0,001	Tetano cronico.
Id.	N. 7	Tossina da carne digerita	c.³ 0,001	Sopravvissuta.
Id.	N. 8	Tossina da cervello con peptone	c.³ 0,001	Tetano cronico.
Id.	N. 9	Tossina da cervello digerito	c.³ 0,001	Morte a 25 marzo 1900

Poichè, come appare dal quadro annesso, il cervello digerito mi ha dato la tossina più attiva, e però più rispondente al mio scopo, ho ripetuto in altre cavie l'iniezione della stessa tossina da cervello digerito impiegandone però una quantità di gran lunga minore, ed ho ottenuto i seguenti risultati:

DATA	Cavia del peso medio di grm 300	Quantità della tossina iniettata	Esito
4 aprile 1900	N. 1	cmc. 0. 0002	Morta il 7 aprile 1900.
Id.	N. 2	cmc. 0. 0002	Morta il 7 aprile 1900.
Id.	N. 3	cmc. 0. 0001	Tetano cronico dai primi giorni della iniezione, morte il 18 aprile 1900.
Id.	N. 4	cmc. 0. 0001	Tetano cronico dai primi giorni della iniezione, morte il 18 aprile 1900.
Id.	N. 5	cmc. 0. 0001	Morta il 13 aprile 1900.
Id.	N. 6	cmc. 0 0002	Morta il 7 aprile 1900.

NB. Le cavie N. 5 e 6 pesavano grammi 60 a 65 più della normale e però si spiega il ritardo della morte.

Il 14 aprile 1900 ripeto la iniezione alle cavie n. 1, 2, 5, 6, 8, che già il 23 marzo erano state iniettate con cmc. 0. 001, rispettivamente di tossina da brodo alla Löffler, brodo da estratto, milza peptonizzata, milza digerita, cervello con peptone, iniettandone però una quantità molto su-

periore, e cioè cmc. 0. 005, ed esse muoiono coi sintomi caratteristici di grave intossicazione tetanica, nelle prime ore del giorno susseguente, 15 aprile 1900.

In seguito poi, e sempre collo stesso motodo, ho parecchie volte preparato di nuovo la tossina tètanica estraendola da culture del bacillo in cervello digerito, e sempre ho ottenuto gli stessi risultati, e cioè la morte della cavia, ovvero una forma di tetano cronico, che dall'arto dove eseguivo la iniezione si estendeva agli altri gruppi muscolari, e poi a tutto il corpo se la quantità di tossina iniettata era minima, e cioè anche inferiore a cmc. 0. 0001, ed infine terminava con la morte dell'animale tra la quindicesima e venticinquesima giornata.

* * *

Non ho creduto invero limitare a questi soli risultati, per quanto importanti, le mie ricerche, ed ho voluto anche studiare se fosse possibile ottenere una tossina tetanica, pure abbastanza attiva, con mezzi più semplici, coltivando cioè aerobicamente il bacillo in associazione ad altri microrganismi molto avidi di ossigeno; anzi a render maggiormente possibile un siffatto risultato, non mi son contentato di usare le ordinarie sostanze nutritive da sole, ma ad esse ho aggiunto svariate sostanze riducenti. E poichè, come risulta dalla prima serie delle mie indagini, il cervello artificialmente digerito è il substratum nutritivo più adatto per la produzione di tossina tetanica molto forte, questo liquido ho usato con l'aggiunta di sostanze riducenti nella proporzione del 2 %. Le sostanze impiegate furono: resorcina, lattosio, glucosio, saccarosio, mannite, glicogene.

I microrganismi scelti per associarli al bacillo tetanico, sono stati quelli che altri ricercatori avevano riconosciuto poter facilmente vivere in associazione al bacillo di Nicolaier (Courmont e Nicolas, Roncali, Fermi, Pernossi, ecc.); epperò intendo parlare di alcune sarcine, e propriamente l'alba e l'aurentiaca, e sopratutto del bacillo sottile che mi ha dato i migliori risultati. Maggiore e più evidente sviluppo batterico ho ottenuto dai liquidi coll'aggiunzione di lattosio, saccarosio e mannite, che anzi negli altri il bacillo non si è sviluppato affatto.

Da tali culture, col solito metodo della filtrazione attraverso candela porosa, ho separato le relative tossine, che come al solito iniettai alle cavie, in quantità abbastanza rilevante appunto per provarne la tossicità.

Ed ecco i risultati:

DATA	Cavia del peso medio di grm. 300	Tossina impiegata e quantità iniettata	Risultato
9 luglio 1900	N. 1	Cervello digerito con mannite cmc. 0.1.	Morta il 14 luglio 1900.
Id.	N. 2	Cervello digerito con lattosio cmc. 0.1.	Muore dopo 12 ore.
Id.	N. 3	Cervello digerito con saccarosio cmc. 0.01.	Muore il 10 luglio 1900.

E poichè la morte dell'animale è avvenuta così rapidamente per la tossina da cervello digerito con saccarosio ed ancora più con lattosio, il giorno seguente ripeto l'iniezione, come risulta dal seguente specchietto:

DATA	Cavia del peso netto di grm. 300	Tossina impiegata e quantità iniettata	Risultato
10 luglio 1900	N. 1	Tossina da cervello digerito con lattosio cmc. 0.001.	Tetano cronico.
Id.	N. 2	Tossina da cervello digerito con saccarosio cmc. 0.001.	Tetano cronico.

CONCLUSIONE

Da tutto quel che precede, mi sembra risulti evidente che, in mezzo ad un grandissimo numero di sostanze nutritive, impiegate allo scopo di ottenere una buona tossina tetanica, mi è riuscito avere effetti davvero notevoli, usando il liquido speciale da me preparato a base di cervello digerito. Come risulta dalle esperienze comparative eseguite, le tossine in tal modo ottenute erano ben *cinquanta* volte superiori a quelle ricavate dalle sostanze nutritive finora ritenute le più adatte allo scopo; e si noti che io ho usato un bacillo di media virulenza, ed a prodotti tossici non molto forti: che se, come spero, potrò impiegare microrganismi più attivi i risultati, io credo, potranno essere anche migliori.

Penso però che sia da raccomandarsi un siffatto materiale di cultura sopratutto perchè gli esperimenti che ho spessissimo ripetuti mi han dato risultati sempre concordi.

Per quanto riguarda poi la seconda serie di ricerche, mi sembra che da esse facilmente si rilevi che è possibile ottenere una cultura tetanica da cultura aerobica del bacillo, in associazione con altri microrganismi. Non è d'uopo che io faccia qui rilevar l'importanza di questo reperto che conferma molte concezioni patogenetiche che oggi si hanno dagli scienziati, a proposito della etiologia del tetano nell'uomo e negli animali. Farò rilevare invece che lo studio di tali tossine potrà certamente dare risultati degni d'attenzione, circa le modificazioni che al veleno specifico possono essere impartite dalla vita di altri microbi, e ciò specialmente per i possibili rapporti con la sieroterapia.

Data l'importanza pratica dell'argomento, mi auguro di poter intraprendere tra breve ricerche così delicate.

Ed ora, con animo grato, rivolgo i più sentiti ringraziamenti all'illustre Direttore prof. Armanni.

Anche al carissimo amico prof. Andrea Zinno le mie più vive grazie per gli ammaestramenti ed i consigli di cui mi è stato largo durante questo lavoro.

Napoli, luglio del 1900.

BIBLIOGRAFIA

G. Tizzoni. *Sul modo di determinar la potenza del siero antitetanico col metodo della mescolanza in vitro.* Riforma medica anno 1899, vol. 4.

G. Tizzoni. *Vaccinazione e sieroterapia contro il tetano. Contribuzione allo studio meccanico della immunità.* Milano F. Vallardi.

L. Martin. *Production de la toxine diphtérique.* Annales de l'Institut Pasteur. 1898, Vol. 12°, pag. 32.

Chantemesse. *Toxine tiphoïde soluble et sérum antitoxique de la fièvre tiphoïde.* Congresso internazionale d'igiene e demografia. Madrid, aprile 1898. — Semaine médicale, anno 98, pag. 162.

J. Mac Farland. *Eine einfache Methode zur Bereitung von Tetanustoxinen.* Centralblatt für Bakteriologie, anno 1896, n. 14 e 15, pag. 533.

G. Ampola e C. Ulpiani. *Per la tecnica delle culture anerobiche.* Rivista d'igiene e di sanità pubblica, anno 10° 1899, pag. 907.

Behring. *Die Werthbestimmung Tetanus Antitoxins und seine Verwendung in der menschenärztlichen und thierärztlichen Praxis.* Deutsche Medicinische Wochenschrift 1900, n. 2.

I. Courmont. *Précis de bactériologie pratique.* Paris, C. Doin.

Id. *Le Tétanos.* Paris, Baillière, 1899.

A. Schütze. *Ueber das Zusammenwirkel von Tetanus Gift mit normal und gefaulten Organsaften.* Zeitschrift für Klinische Medicin, fasc. 36, nn. 5-6.

Martin. *Fieber-Wachsthum der Tuberkelbacille auf säuren Gehirnnährboden.* Centralblatt für Bakteriologie, anno 1900, nn. 16-17.

VI.

ARCISPEDALE DI SANTO SPIRITO IN SASSIA. SEZIONE LANCISI

diretta dal prof. GIULIO BASTIANELLI

La febbre quotidiana estiva (quotidiana vera)

Nota preventiva pel dott. ATTILIO CACCINI, Assistente.

Durante gli anni 1899, 1900, 1901, prestando io servizio di Assistente nell'Ospedale di Santo Spirito, ebbi incarico dal Direttore Generale degli Ospedali di Roma, prof. Ballori, di attendere al servizio sanitario speciale stabilito per gli infermi di febbre malarica che venivano accolti nell'Ospedale.

Potei in tal modo compiere alcune ricerche che avevo in animo di intraprendere usufruendo del materiale eccezionalmente abbondante che era a mia disposizione.

Accenno in questa nota preventiva per sommi capi ai risultati dei miei studi riguardanti la quistione delle *febbri estive a tipo quotidiano*.

L'argomento, sorto cogli studi del Marchiafava, Celli, Bignami, e ripreso da altri scienziati italiani e stranieri, mi sembrava di notevole importanza per le numerose controversie in proposito, e soprattutto perchè recentemente, alle opinioni e agli studi del Marchiafava e del Bignami, il Koch aveva contrapposto l'affermazione che forme di febbre quotidiana estiva, come tipo clinico a sè non esistessero (1). Si aggiungeva che nell'Ospedale di San Giovanni avevo avuto occasione (1898) di osservare e di studiare due casi di quotidiana estiva.

Le mie ricerche cominciate nel 1899 furono continuate ne' seguenti anni 1900 e 1901.

Riserbando ad una prossima pubblicazione una relazione più dettagliata mi limito ora a dare un cenno dei punti principali della quistione e delle conclusioni cui potei giungere.

I casi da me raccolti furono soltanto 62 sopra le parecchie migliaia di infermi malarici che esaminai durante le stagioni malariche 1898-1899-1900-1901.

(1) Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1899, pag. 603. *Später, nachdem Chinin gegeben war, oder wenn es zu Recidiven kam und wenn die halbmondförmigen Parassiten erschienen, verlor sich dieser tertiäre Typus mehr oder weniger; aber niemals haben wir unter unseren Malariakranken einen echten Fall von Quotidiana Remittens oder Continua gesehen.*

Essi vengono così divisi:

ANNATE DI OSSERVAZIONE	Giugno	Luglio	Agosto	Settembre	Ottobre	Novembre	Dicembre	Totale per annata
1898	—	—	1	1	—	—	—	**2**
1899	—	—	9	7	5	—	—	**21**
1900	—	5	12	9	3	1	—	**30**
1901	1	1	4	2	1	—	—	**9**
								Totale generale
Totale per mesi . . .	**1**	**6**	**26**	**19**	**9**	**1**	—	**62**

Tra i casi suddetti vi furono solo due donne (1898) e solo tre ragazzi di età inferiore ai 13 anni; tutti gli altri erano individui di età superiore ai 18 anni.

Si trattava sempre di persone che, o non avevano mai sofferto di infezione malarica fino all'epoca in cui erano caduti sotto la mia osservazione, oppure che da più anni non avevano sofferto febbre palustre, nè avevano abitato in luoghi notoriamente malarici.

In alcuni potei studiare molti accessi, nella più parte, per ragioni di opportunità, e specialmente per l'aggravarsi dei sintomi e dello stato generale, le osservazioni furono limitate soltanto a 3-4 accessi febbrili; gli ammalati non avevano mai preso chinino prima dell'ingresso nell'Ospedale, o solo in scarsa quantità, e di recente, sicchè sospendendone la somministrazione si ebbe il riapparire degli accessi febbrili a tipo quotidiano: ed è notevole il fatto che questo comportamento si ebbe tutte e singole le volte che l'anemnesi aveva assodato trattarsi di febbri quotidiane; ciò fu ottenuto anche in qualche caso in cui l'infermo era stato trasportato all'Ospedale nelle gravi condizioni dei perniciosi.

Seguìto ogni infermo minutamente sotto ogni rapporto, praticavo l'esame sistematico del sangue ogni tre ore, studiando l'ematozoa sia in preparati freschi che in preparati colorati alla Romanowsky e raffrontavo il reperto colla temperatura del corpo presa nel cavo ascellare ogni tre ore.

Potei così studiare perfettamente il ciclo di vita del parassita in questione, e mi convinsi che *esso mantenendo sempre i caratteri specifici già notati dal Marchiafava e dal Bignami presentava costantemente le stesse note differenziali da quello della terzana maligna.*

Per convincermi poi che il tipo clinico di febbre quotidiana non fosse prodotto da due generazioni di parassiti della febbre terzana maligna, sporulanti a giorni alterni, cercai di risolvere il dubbio tentando di sdoppiare la presunta forma doppia di terzana, colla somministrazione di chinino in dosi e in tempo opportuno per uccidere una sola delle due supposte generazioni terzanarie di parassiti. Ciò feci, nonostante che diversi altri criterii deponessero in favore di una quotidiana vera; fra gli altri, l'esame microscopico che dava sempre nel sangue

circolante il reperto di un'unica generazione, il cui ciclo si compiva in circa 24 ore.

L'esperimento ripetuto più volte, fece constatare che la febbre, generalmente non si ripeteva più dopo la prima somministrazione del chinino; qualche volta, invece, in cui gli accessi si ripetevano ancora per 2-3 giorni nonostante la cura, era evidente fin dalla prima somministrazione, il loro attenuarsi, sicchè ciascuno era meno grave del precedente per gravità di sintomi, per durata e per altezza di temperatura, pur mantenendosi conforme al suo tipo.

Rimaneva a risolvere il dubbio che il parassita riscontrato in questi malati fosse lo stesso della terzana maligna, che in date condizioni compisse il suo ciclo di sviluppo in 24 ore. A risolvere questa quistione *tentai la riproduzione del tipo febbrile quotidiano colla inoculazione diretta del sangue di un infermo di quotidiana sopra persona che certamente prima di allora non avesse mai sofferto di infezione malarica,* avvalendomi così dello stesso criterio che aveva guidato gli studiosi nello stabilire la diversa entità morfologica del parassita della terzana mite e della quartana. Parecchi furono gli esperimenti intrapresi e in tutti i casi ottenni la riproduzione del tipo febbrile quotidiano non solo, ma potei constatare che in ogni singolo caso, ad ogni accesso febbrile corrispondeva costantemente il ciclo di sviluppo della stessa generazione parassitaria, ciclo di sviluppo la cui durata era costantemente di circa 24 ore. Di ciò mi persuasi maggiormente per l'esito del seguente esperimento:

Inoculati contemporaneamente due individui col sangue di un malato di febbre quotidiana, e riprodotto le stesso ciclo febbrile quotidiano in ambedue, col sangue di uno di essi, inoculai un terzo individuo, ed ottenni di nuovo la riproduzione del tipo febbrile quotidiano; le curve febbrili del primo malato e dei tre infermi inoculati furono identiche; identico pure fu in tutti e quattro il reperto microscopico parassitario di una sola generazione di parassiti, il cui ciclo di sviluppo si compiva in 24 ore circa.

Da questi risultati si poteva dedurre almeno la esistenza di una varietà di parassiti estivi determinante una febbre a tipo quotidiano e compiente il suo ciclo di sviluppo in 24 ore soltanto, varietà con caratteri abbastanza stabili morfologici e biologici.

A risolvere allora definitivamente la cosa, intrapresi un altro ordine di ricerche, cioè tentai *di riprodurre il tipo febbrile quotidiano, attraverso il ciclo sessuale nel corpo dell'anofele;* su questo ultimo ordine di ricerche, non ancora condotte a termine, mi riserbo di riferire in seguito, limitandomi in questa mia nota preventiva a render note soltanto le esperienze fino al punto cui le ho a tutto oggi condotte.

*
* *

Credo ora opportuno riferire per esteso anche due delle storie cliniche dei miei malati; una cioè di un individuo affetto da quotidiana vera, l'altra di infermo per emiplegia da emorragia cerebrale volgare, sul quale si tentò l'esperimento dell'inoculazione.

OSSERVAZIONE I. — Davide Paolocci, 23 anni, campagnuolo.

Sala Lancisi, letto n. 14.

Questo infermo fornì il sangue col quale venne inocalato l'emiplegico di cui alla 2ª osservazione.

Mai malato prima di ora.

Sta da 6 mesi a Ponte Molle.

Dal 1º settembre è infermo con febbre a tipo quotidiano; ogni accesso s'inizia con brivido cui segue un senso di calore per tutta la durata della febbre che è circa di 12 ore.

Durante l'accesso febbrile l'infermo accusa cefalea, nausea e conati al vomito.

L'esame obbiettivo praticato il giorno di ingresso nell'Ospedale nulla fa rilevare di notevole, eccettuato la presenza di discreto tumore splenico molle.

4 settembre 1901.

Ore 6 - T. 36.7.
» 8 - T. 36.8.
» 12 - T. 36.9.
» 15 - T. 37.5 - *Esame del sangue.* Discreto numero di globuli rossi con anelletti.
» 18 - T. 38.9 - Scarse forme anulari.
» 21 - T. 39.5 - Forme discoidi scarse a piccolo pigmento.
» 24 - T. 37.8 - Idem.

5 settembre 1901.

Ore 3 - T. 37 - Forme discoidi scarse a piccolo pigmento.
» 6 - T. 36.7 - Forme discoidi a grosso pigmento.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Idem.
» 14 - T. 37 - Idem.
» 15 - T. 39 - Negativo.
» 18 - T. 39.6 - Qualche scarso anelletto.
» 21 - T. 39. - Anelletti in numero discreto.
» 24 - T. 37.2 - Idem,

6 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.4 - Dischetti a pigmento piccolissimo mobile.
» 6 - T. 36.6 - Idem.
» 9 - T. 36. - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Dischetti a pigmento piccolissimo mobile.
» 15 - T. 37.6 - Forme a grosso pigmento immobile.
» 18 - T. 38.6 - Negativo.
» 21 - T. 39.9 - Anelletti in numero discreto.
» 24 - T. 38.6 - Idem.

7 settembre 1901.

Ore 3 - T. 37 - Dischetti senza pigmento.
» 6 - T. 36.7 - Idem.
» 9 - T. 36.9 - Dischetti a pigmento piccolo.
Ore 12 - T. 36 - Scarsi dischetti a pigmento poco mobile.
» 15 - T. 36 - Idem.
» 18 - T. 37.6 - Negativo.
» 21 - T. 37.1 - Scarsi anelletti.
» 24 - T. 40.1 - Scarsi anelletti con pigmento immobile.

8 settembre 1901.

Ore 3 - T. 38.06 - Scarsi anelletti con pigmento immobile.
» 6 - T. 36.7 - Dischetti con sottile pigmento.
» 9 - T. 36.9 - Idem.
» 12 - T. 36.6 - Idem.
» 15 - T. 36.3 - Dischetti con grosso pigmento.
» 18 - T. 37 - Negativo.
» 21 - T. 38.7 - Idem.
» 24 - T. 39.3 - Scarsi anelletti.

9 settembre 1901.

Ore 3 - T. 40 - Scarso numero di anelletti.
» 6 - T. 39.6 - Idem.
» 9 - T. 37.5 - Dischetti a piccolissimo pigmento mobile.
» 12 - T. 36.9 - Idem.
» 15 - T. 36.3 - Dischetti a grosso pigmento poco mobile.
» 18 - T. 36.4 - Negativo.
» 21 - T. 37.7 - Idem.
» 24 - T. 39.6 - Scarsi anelletti.

10 settembre 1901.

Ore 3 - T. 40 - Scarsi anelletti.
» 6 - T. 38.9 - Dischetti a pigmento sottile, mobile.
» 9 - T. 36.6 - Idem.
» 12 - T. 36.3 - Dischetti a grosso pigmento poco mobile.
» 15 - T. 36.7 - Idem.
» 18 - T. 38 - Negativo.
» 21 - T. 40 - Idem.
» 24 - T. 39.6 - Numerosi anelletti.

11 settembre 1901.

Ore 3 - T. 38.7 - Dischetti a sottile pigmento.
» 6 - T. 36.8 - Idem.
» 9 - T. 36 - Idem.
» 12 - T. 36 - Dischetti a grosso pigmento poco mobile.
» 15 - T. 36.5 - Negativo.
» 18 - T. 38 - Idem.
» 21 - T. 39.3 - Idem.
» 24 - T. 39.9 - Qualche anelletto.

12 settembre 1901.

Ore 3 - T. 40 - Qualche anelletto.
» 6 - T. 39.9 - Dischetti a sottile pigmento mobile.
» 9 - T. 36.8 - Idem.
» 12 - T. 36.5 - Dischetti a grosso pigmento immobile.
» 15 - T. 36.4 - Negativo.
» 18 - T. 38.9 - Idem.
Si somministra nella nottata a cucchiai: Caffeina gr. 0.50. Acqua di Menta grammi 100. Cognac grammi 150.
» 21 - T. 39 - Qualche anelletto.
» 24 - T. 39.5 - Dischetti con sottile pigmento mobilissimo.

13 settembre 1901.

Ore 3 - T. 39.6 - Dischetti con sottile pigmento mobilissimo.
» 6 - T. 38 - Dischetti a grosso pigmento poco mobile
» 9 - T. 36.5 - Dischetti a pigmento grosso immobile.
» 12 - T. 36.2 - Negativo.
» 15 - T. 36 - Qualche anelletto.
» 18 - T. 39 - Dischetti con pigmento sottile mobile.
» 21 - T. 39.8 - Dischetti a grosso pigmento poco mobile.
» 24 - T. 40.3 - Negativo.

14 settembre 1901.

Ore 3 - T. 38.7 - Negativo.
» 6 - T. 37.2 - Qualche *semiluna* e qualche anelletto.
» 9 - T. 36 - Idem.
» 12 - T. 36.1 - Dischetti con pigmento, sottile mobile.
» 15 - T. 36 - Idem.
Ore 18 - T. 38 - Dischetti a grosso pigmento mobile.
» 21 - T. 40.2 - *Semilune* e dischetti a grosso pigmento immobile.
» 24 - T. 39.9 - Idem.

15 settembre 1901.

Ore 3 - T. 38.5 - *Qualche semiluna.*
» 6 - T. 37 - Idem.
» 9 - T. 36.6 - Qualche anelletto e qualche *semiluna.*
» 12 - T. 36.3 - Anelletti numerosi.
» 15 - T. 38 - Dischetti a pigmento sottile.
Si somministrano nella nottata a cucchiai: *Caffeina* grammi 0. 50. *Cognac* grammi 150. Acqua di *Menta* grammi 100.
» 18 - T. 39.9 - *Semilune* e dischetti a grosso pigmento immobile.
» 21 - T. 39.8 - Idem.
» 24 - T. 37.9 - *Numerose semilune.*

16 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.6 - *Numerose semilune.*
» 6 - T. 36.5 - Anelletti numerosi e *semilune* scarse.
» 9 - T. 36 - Idem.
» 12 - T. 36 - Dischetti a pigmento piccolo e mobile.
» 15 - T. 37.6 - Dischetti a grosso pigmento mobile.
» 18 - T. 39.5 - *Semilune.*
» 21 - T. 40.3 - *Semilune abbondanti.*
» 24 - T. 39.2 - *Semilune* anelletti numerosi.

17 settembre 1901.

Ore 3 - T. 38 - *Semilune;* e anelletti numerosi.
» 6 - T. 36 - *Semilune scarse* e dischetti a sottile pigmento.
» 9 - T. 36.3 - Dischetti a pigmento grosso mobile.
» 12 - T. 36.5 - Idem.
» 15 - T. 38.1 - Negativo.
» 18 - T. 39 - Idem.
» 21 - T. 39.6 - Anelletti scarsi e *semilune.*
» 24 - T. 40 - *Scarse semilune.*

18 settembre 1901.

Ore 3 - T. 38.1 - *Semilune* e dischetti a pigmento sottile.
» 6 - T. 36 - Idem.

Ore 9 - T. 36 - Dischetti a grosso pigmento mobile.
» 12 - T. 36 - Negativo.
» 15 - T. 37 4 - Scarse *semilune.*
» 18 - T. 39 - Idem, id.
» 21 - T. 40.5 - Anelletti scarsi e *semilune numerose.*
» 24 - T. 38.4 - Idem.

19 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - Dischetti con sottile pigmento; e *semilune* scarse.
» 6 - T. 36.9 - *Semilune* scarse.
» 9 - T. 36.6 - Idem. *Si somministrano gr. 2 di Chinino per bocca.*
» 12 - T. 36 - Idem.
» 15 - T. 37.5 - Idem.
» 18 - T. 39 - *Semilune* e scarsi anelletti.
» 21 - T. 40.2 - *Semilune.*
» 24 - T. 36 - Negativo.

20 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - Negativo.
» 6 - T. 36 - Idem.
» 9 - T. 36 - Idem.
» 12 - T. 36.8 - Idem.
» 15 - T. 36 - *Semilune.*
» 18 - T. 36 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36.4 - Idem. *Si somministrarono nella giornata 2 gr. di Chinino per bocca.*

21 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *Semilune.*
» 6 - T. 36.2 - Negativo.
» 9 - T. 36.1 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.2 - *Semilune.*
» 21 - T. 36.6 - Idem.
» 24 - T. 36.4 - Idem.

22 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36 - Negativo.
» 6 - T. 36.2 - Idem.
» 9 - T. 36.4 - Idem.
» 12 - T. 36.1 - Idem.
» 15 - T. 36.2 - Idem.
» 18 - T. 36.4 - *Qualche semiluna.*
» 21 - T. 36 - Idem.
» 24 - T. 36.1 - Idem. *Ch. gr. 1. 50.*

23 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36 - *Segue scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36 - Idem.
» 15 - T. 36.1 - Idem.
» 18 - T. 36 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36 - Idem. *Chinino gr. 1.*

24 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36 - *Segue scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36 - Idem.
» 9 - T. 36 - Idem. *Chinino gr. 0. 50.*
» 12 - T. 36.2 - Idem. *Chinino gr. 1.*
» 15 - T. 36.7 - *Scarso numero di semilune.*
» 18 - T. 36.2 - Idem.
» 21 - T. 36 - Idem.
» 24 - T. 36.3 - Idem.

25 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.4 - Idem.
» 6 - T. 36.2 - Idem.
» 9 - T. 36.4 - *Segue scarso numero di semilune.*
» 12 - T. 36.2 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.1 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36.4 - Idem.

26 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36 - *Segue scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36.2 - Idem.
» 9 - T. 36 - Idem.
» 12 - T. 36.3 - Idem.
» 15 - T. 36 - Idem.
» 18 - T. 36.6 - Idem.
» 21 - T. 36.3 - Idem.
» 24 - T. 36 - Idem. *Ch. gr. 1. 50.*

27 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - *Segue sempre scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36 - Idem.
» 9 - T. 36.3 - Idem.
» 12 - T. 36 - Idem.
» 15 - T. 36 - Idem.
» 18 - T. 36 - Idem.
» 21 - T. 36 - Idem.
» 24 - T. 36 - Idem. *Chinino gr. 1.*

28 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36 - *Segue sempre scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36.2 - Idem.
» 9 - T. 36.3 - Idem.
» 12 - T. 36.4 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.
» 21 - T. 36.7 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem. *Chinino gr. 1.*

29 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *Segue sempre scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Idem.
» 15 - T. 36 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36.3 - *Segue sempre scarso numero di semilune. Chinino gr. 1.*

30 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.4 - *Segue sempre scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.4 - Idem.
» 15 - T. 36.2 - Idem.
» 18 - T. 36.2 - Idem.
» 21 - T. 36.3 - Idem.
» 24 - T. 36.4 - Idem. *Chinino gr. 1.*

1° ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.4 - *Segue sempre scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36.3 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36 - Idem.
» 15 - T. 36.2 - Idem.
» 18 - T. 36 - Idem.
» 21 - T. 36 - Idem.
» 24 - T. 36.3 - Idem. *Chinino gr. 1.50.*

2 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *Segue sempre scarso numero di semilune.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Idem.
» 15 - T. 36.1 - Idem.
» 18 - T. 36 - Idem.
Ore 21 - T. 37 - *Segue sempre scarso numero di semilune.*
» 24 - T. 36.4 - Negativo *Chinino gr. 1.*

3 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.8 - Scarsi anelletti.
» 6 - T. 36.7 - Idem.
» 9 - T. 36.7 - Forme discoidali a sottile pigmento.
» 12 - T. 36.2 - Idem.
» 15 - T. 36.1 - Forme discoidali con grosso pigmento mobile.
» 18 - T. 36 - *Semilune scarse.*
» 21 - T. 38 - Idem.
» 24 - T. 39.4 - Idem. *Chinino gr. 2.*

4 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 39.8 - *Semilune scarse.*
» 6 - T. 36.7 - Forme anulari scarse e *scarse semilune.*
» 9 - T. 36.7 - Idem.
» 12 - T. 36.8 - Forme discoidali con pigmento sottile e mobile.
» 15 - T. 36.6 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.
» 21 - T. 36.8 - Forme discoidali a grosso pigmento immobile.
» 24 - T. 39.4 - Negativo.

5 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 39.6 - Negativo.
» 6 - T. 38 - Idem.
» 9 - T. 36.6 - Scarse forme anulari.
» 12 - T. 36.8 - Idem.
» 15 - T. 36.6 - *Scarse semilune* e dischetti a pigmento sottile e mobile.
» 18 - T. 36.8 - Idem.
» 21 - T. 36.6 - Negativo.
» 24 - T. 39 - Idem.

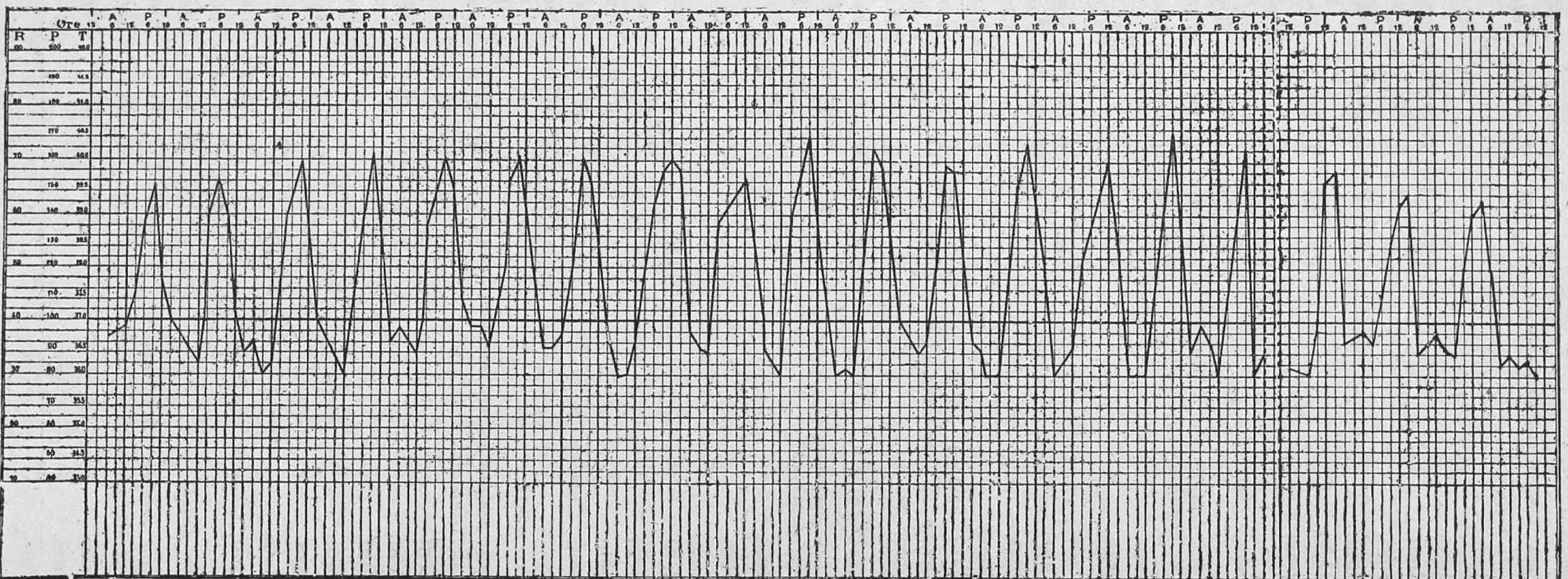
6 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 39.5 - Negativo.*Chinino gr. 2.*
» 6 - T. 38 - *Scarse semilune.*
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.4 - Idem.
» 15 - T. 36.2 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36 - Idem.
» 24 - T. 36.2 - Idem.

7 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - *Scarse semilune.*
» 6 - T. 36.4 - Idem. *Chinino gr. 2.*

Curva febbrile dell'infermo di cui all' OSSERVAZIONE I.



16 accessi febbrili quotidiani; la linea tratteggiata segna l'inizio dell'apiressia; si hanno poi tre accessi febbrili della recidiva; il chinino somministrato al XVI accesso fa cessar subito la febbre. (Vedi storia clinica).

È un caso di primitiva in cui però non si può stabilire la durata della incubazione; la febbre scoppiò a tipo quotidiano senza essere preceduta da fenomeni prodromici di sorta, e si mantenne sempre a tipo quotidiano.

L'infermo non aveva mai preso chinino prima del suo ingresso nell'Ospedale. Si potè studiarlo durante 16 accessi febbrili prima di somministrare il chinino, e più tardi per altri tre accessi durante una breve recidiva. Ogni accesso era preceduto da lieve malessere, poi da brivido abbastanza forte e prolungato.

La durata di ogni accesso oscillò fra 9-18 ore; questo massimo fu raggiunto due sole volte. cioè nell'VIII e nel IX attacco febbrile.

L'acme della febbre oscillò fra le ore 18 e le 24 mantenendosi spesso alla stessa ora per gruppi di 4-5 accessi consecutivi; non fu mai minore dei 38°,5′, e giunse a 39°,5′ solo al XIII accesso febbrile; la crisi in genere rapida avveniva con copioso sudore e dava alle volte in 3-6 ore una differenza di temperatura anche maggiore di tre centigradi.

Una volta sola l'infermo ebbe abbondanti epistassi. Le condizioni dell'infermo durante l'apiressia erano del resto ottime, sicchè potendo nutrirsi abbondantemente lo stato generale non deperiva in modo eccessivo.

Ciò permise di protrarre oltre il solito l'osservazione.

Non furono notate alterazioni degne di nota nei vari organi e sistemi; se si tolga il tumore splenico molle e numerose emorragie cutanee puntiformi.

Non vi fu anemia grave; *il tasso dell'Hb* non fu mai inferiore al 75 % e i *gl. r.* mai inferiori in numero oi 3,800,000.

Negativo era l'esame del sangue poco prima dell'inizio della febbre e durante le prime ore di essa.

Presso l'acme, comparivano forme anulari che si riscontrarono poi per quasi tutta la crisi.

Alla fine di essa e durante l'apiressia comparivano le forme discoidali, che, dapprima senza pigmento, andavano man mano fornendosene. Il pigmento dapprima mobile e piccolo diveniva immobile e grosso nelle ultime ore dell'apiressia; e a tal momento l'esame si rendeva generalmente negativo: così si ripeteva il ciclo di sviluppo del parassita.

Il reperto in genere era abbastanza abbondante.

Le forme della fase semilunare comparse verso la X^a giornata di malattia, si mantennero in discreto numero per tutta la durata di osservazione che fu di 33 giorni: durante tutto questo tempo l'infermo non prese altro medicamento se non scarse dosi di caffeina con cognac e con essenza di menta durante gli accessi febbrili più gravi.

Furono somministrati 2 gr. di chinino qualche ora prima del 16° accesso.

Tale dose valse a troncare immediatamente la serie degli attacchi febbrili.

Subito scomparvero le forme del ciclo asessuale dal sangue circolante.

Le semilune invece persistettero fino all'uscita dell'infermo dall'Ospedale.

La cura fu continuata durante l'apiressia somministrando da 0.50 a 2 gr. al giorno di chinino.

A malgrado di ciò dopo 14 giorni di apiressia ricomparvero nel sangue le forme asessuali compiendo il solito ciclo di sviluppo.

Subito fu sospeso il chinino e si ebbero 3 *accessi febbrili molto regolari;* sempre però a tipo quotidiano.

Dopo di che, ripreso il chinino, gli accessi scomparvero di nuovo alla prima somministrazione. L'infermo volle uscire dall'Ospedale, all'inizio della nuova apiressia.

OSSERVAZIONE II. — S. F., di anni 54, affetto da emiplegia sinistra consecutiva ad emorragia cerebrale; si iniziò l'osservazione di questo malato il 10 settembre 1901 e il giorno 13 settembre si iniettò nella regione glutea destra un cmc. di sangue dell'infermo di cui è stata riportata sopra la storia clinica.

L'infermo non era stato mai malato fino all'*ictus* (gennaio 1899).

Stava nell'Ospedale dal 14 settembre 1899; era in condizioni generali abbastanza buone, e tranne i disturbi di motilità conseguenti all'emiplegia (del resto molto lievi), non si riesciva a riscontrare altro fatto obbiettivo rilevante.

10 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - *Esame del sangue negativo per la malaria.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.6 - Idem.
» 15 - T. 36 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36.3 - Idem.
» 24 - T. 36.7 - Idem.

11 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *Esame del sangue negativo per la malaria.*
» 6 - T. 36.5 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.5 - Idem.
» 15 - T. 36 - Idem.
» 18 - T. 36.1 - Idem.
» 21 - T. 36.3 - Idem.
» 24 - T. 36 - Idem.

12 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.1 - *Esame del sangue negativo per la malaria.*
» 6 - T. 36.6 - Idem.
» 9 - T. 36 - Idem.
» 12 - T. 36.3 - Idem.
» 15 - T. 36.3 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36.5 - Idem.
» 24 - T. 36 - Idem.

13 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *Esame del sangue negativo per la malaria.*
» 6 - T. 36.3 - Idem.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - *Si inietta 1 cmc. di sangue dell'infermo di quotidiana nella regione glutea di destra.*
» 15 - T. 36 4 - Idem.
Ore 18 - T. 36.6
» 21 - T. 36.1 - Idem.
» 24 - T. 36.3 - Idem.

14 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.4 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.7 - Idem.
» 9 - T. 36.6 - Idem.
» 12 - T. 36.9 - Idem.
» 15 - T. 36.7 - Idem.
» 18 - T. 36.7 - Idem.
» 21 - T. 36.7 - Idem.
» 24 - T. 36.4 - Idem.

15 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.6 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.2 - Idem.
» 9 - T. 36.3 - Idem.
» 12 - T. 36.5 - Idem.
» 15 - T. 36.5 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

16 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.8 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi dalla malaria.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36.7 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.

Ore 21 - T. 36.7 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 24 - T. 36.2 - Idem.

17 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.5 - Idem.
» 9 - T. 36.4 - Idem.
» 12 - T. 36.6 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.8 - Idem.
» 21 - T. 36.4 - Idem.
» 24 - T. 36.7 - Idem.

18 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.4 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.5 - Idem.
» 9 - T. 36.7 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Idem.
» 15 - T. 36.3 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.
» 21 - T. 36.4 - Idem.
» 24 - T. 36.6 - Idem.

19 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.6 - *L'esame del sangne eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.7 - Idem.
» 12 - T. 36.7 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.
» 21 - T. 36.7 - Idem.
» 24 - T. 36.4 - Idem.

20 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.5 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.8 - Idem.
» 9 - T. 36.4 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Idem.

Ore 15 - T. 36.4 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 18 - T. 36 - Idem.
» 21 - T. 36.3 - Idem.
» 24 - T. 36.3 - Idem.

21 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.5 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.2 - Idem.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36 - Idem.
» 15 - T. 36.1 - Idem.
» 18 - T. 36.4 - Idem.
» 21 - T. 36.5 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

22 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.6 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.7 - Idem.
» 9 - T. 36.4 - Idem.
» 12 - T. 36.5 - Idem.
» 15 - T. 36.1 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36.5 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

23 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.5 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.2 - Idem.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36.5 - Idem.
» 15 - T. 36 2 - Idem.
» 18 - T. 36.2 - Idem.
» 21 - T. 36.3 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

24 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.5 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.7 - Idem.

Ore 9 - T. 36.4 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 12 - T. 36.5 - Idem.
» 15 - T. 36.7 - Idem.
» 18 - T. 36.2 - Idem.
» 21 - T. 36.4 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

25 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.7 - *L'esame del sangue eseguito ogni 3 ore permane negativo per i plasmodi della malaria.*
» 6 - T. 36.7 - Idem.
» 9 - T. 36.4 - Idem.
» 12 - T. 36.5 - Negativo.
» 15 - T. 38 - Id.
» 18 - T. 39 - Id.
» 21 - T. 39.4 - Qualche anelletto.
» 24 - T. 38.7 - Idem.

26 settembre 1901.

Ore 3 - T. 38 - Qualche anelletto.
» 6 - T. 36.4 - Scarso numero di dischetti senza pigmento.
» 9 - T. 36.7 - Idem.
» 12 - T. 36 - Dischetti a grosso pigmento mobile.
» 15 - T. 38.2 - Negativo.
» 18 - T. 39.4 - Id.
» 21 - T. 39.7 - Anelletti scarsi.
» 24 - T. 39 - Scarsissimi anelletti.

27 settembre 1901.

Ore 3 - T. 37.5 - Qualche dischetto senza pigmento.
» 6 - T. 36.7 - Dischetti a pigmento sottile.
» 9 - T. 36.7 - Dischetti a grosso pigmento mobile.
» 12 - T. 36.3 - Dischetti con pigmento immobile.
» 15 - T. 37.7 - Negativo.
» 18 - T. 38.8 - Id.
» 21 - T. 39.6 - Qualche anelletto.
» 24 - T. 39.2 - Idem.

28 settembre 1901.

Ore 3 - T. 37.4 - Qualche anelletto.
» 6 - T. 36.4 - Scarsi dischetti senza pigmento.
Ore 9 - T. 36.7 - Dischetti con pigmento grosso mobile.
» 12 - T. 36.3 - Dischetti con pigmento grosso immobile.
» 15 - T. 37.7 - Negativo.
» 18 - T. 38.8 - Id.
» 21 - T. 39.6 - Qualche anelletto.
» 24 - T. 39.2 - Idem.

29 settembre 1901.

Ore 3 - T. 37.4 - Qualche anelletto.
» 6 - T. 36.5 - Scarsi dischetti senza pigmento.
» 9 - T. 36.7 - Dischetti con pigmento grosso mobile.
» 12 - T. 36.3 - Dischetti con pigmento grosso immobile.
» 15 - T. 38.4 - Negativo.
» 18 - T. 39.6 - Id.
» 21 - T. 40 - Id.
» 24 - T. 39 - Scarsi anelletti.

30 settembre 1901.

Ore 3 - T. 36.8 - Scarsi anelletti.
» 6 - T. 36.5 - Qualche dischetto senza pigmento.
» 9 - T. 36.7 - Idem, id.
» 12 - T. 36.2 - Dischetti a grosso pigmento immobile.
» 15 - T. 38 - Negativo.
» 18 - T. 39.4 - Id.
» 21 - T. 40.1 - Qualche anelletto.
» 24 - T. 39.8 - Idem. *Essendo comparsi segni di collasso si inieltano gr. 2 di Chinino nella regione glutea destra.*

1° ottobre 1901.

Ore 3 - T. 38 - Dischetti senza pigmento.
» 6 - T. 36.8 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - *Qualche semiluna* e scarsi dischetti a grosso pigmento mobile.
» 12 - T. 36.5 - *Qualche semiluna* e scarsi dischetti a pigmento immobile.
» 15 - T. 38.2 - Negativo.
» 18 - T. 39.6 - Id.
» 21 - T. 40 - Id.
» 24 - T. 39.2 - Idem. *Nella giornata si somministrarono 2 gr. di Chinino per os.* Qualche anelletto all'esame del sangue.

2 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.8 - Qualche anelletto e *scarse semilune.*
» 6 - T. 36.9 - Dischetti senza pigmento e *scarse semilune.*
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.7 - Dischetti a pigmento grosso mobile e *semilune scarse.*
» 15 - T. 38 - Negativo.
» 18 - T. 38.2 - *Qualche semiluna.*
» 21 - T. 38.8 - Scarsi anelletti e *qualche semiluna.*
» 24 - T. 36.8 - Idem. *Nella giornata si somministrarono gr. 2 di Chinino.*

3 ottobre 1901.

Ore 3 - T, 36.4 - *Qualche semiluna* e qualche dischetto senza pigmento.
» 6 - T. 36.9 - Idem.
» 9 - T. 36.3 - Idem.
» 12 - T. 36.7 - *Qualche semiluna* e scarsi dischetti a grosso pigmento.
» 15 - T. 37.8 - *Scarse semilune.*
» 18 - T. 38.2 - Idem.
» 21 - T. 39 - Idem.
» 24 - T. 36.2 - Idem. *Nella giornata si somministrarono gr. 2 di Chinino per os.*

4 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.5 - *Scarse semilune. Chinino gr. 2.*
» 6 - T. 36 - Idem.
» 9 - T. 36.3 - Idem.
» 12 - T. 36 7 - Idem.
» 15 - T. 37.9 - Idem.
» 18 - T. 38.2 - Idem.
» 21 - T. 36.4 - Idem.
» 24 - T. 36.7 - Idem.

5 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - *Scarse semilune. Chinino gr. 2.*
» 6 - T. 36.5 - Idem.
» 9 - T. 36.7 - Idem.
» 12 - T. 36.2 - Idem.
Ore 15 - T. 36.3 - *Scarse semilune. Chinino gr. 2.*
» 18 - T. 36 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36.6 - Idem.

6 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - *Scarse semiluue. Chinino gr. 2.*
» 6 - T. 36.5 - Idem.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36.8 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.6 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36.4 - Idem.

7 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.6 - *Nei giorni successivi si rinvenne solo qualche semiluna per os. Chinino gr. 2.*
» 6 - T. 36.6 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.6 - Idem.
» 15 - T. 36.2 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36.6 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

8 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.7 - *Si rinviene solo qualche semiluna. Chinino gr. 2.*
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36.7 - Idem.
» 15 - T. 36.2 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36.4 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

9 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 6 - T. 36.6 - Idem.
» 9 - T. 36.4 - Idem.
» 12 - T. 36.8 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.
» 21 - T. 36.5 - Idem.
» 24 - T. 36.2 - Idem.

10 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 6 - T. 36.5 - Idem.
» 9 - T. 36 - Idem.
» 12 - T. 36.1 - Idem.
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36-8 - Idem.
» 21 - T. 36.6 - Idem.
» 24 - T. 36.2 - Idem.

11 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.4 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr 2
» 6 - T. 36.3 - Idem.
» 9 - T. 36.8 - Idem.
» 12 - T. 36.7 - Idem.
» 15 - T. 36.7 - Idem.
» 18 - T. 36.4 - Idem.
» 21 - T. 36.6 - Idem.
» 24 - T. 36.6 - Idem.

12 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.8 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 6 - T. 36.3 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.4 - Idem.
» 15 - T. 36.6 - Idem.
» 18 - T. 36.4 - Idem.
» 21 - T. 36.5 - Idem.
» 24 - T. 36.1 - Idem.

13 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.6 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.6 - Idem.

Ore 12 - T. 36.2 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 15 - T. 36.4 - Idem.
» 18 - T. 36.2 - Idem.
» 21 - T. 36.3 - Idem.
» 24 - T. 36.5 - Idem.

14 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.2 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 6 - T. 36.4 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.3 - Idem.
» 15 - T. 36.3 - Idem.
» 18 - T. 36.6 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36 3 - Idem.

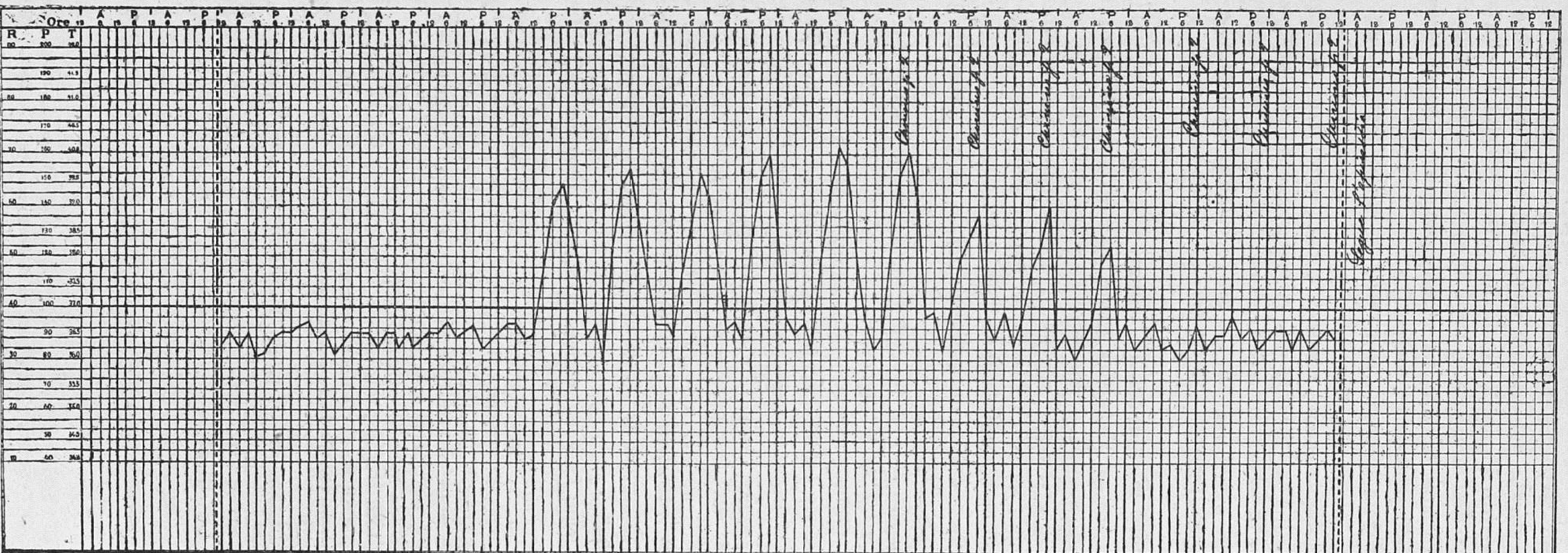
15 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.6 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 6 - T. 36 - Idem.
» 9 - T. 36.2 - Idem.
» 12 - T. 36.3 - Idem.
« 15 - T. 36.3 - Idem.
» 18 - T. 36.5 - Idem.
» 21 - T. 36.2 - Idem.
» 24 - T. 36.3 - Idem.

16 ottobre 1901.

Ore 3 - T. 36.3 - *Si rinviene solo qualche semiluna.* Chinino gr. 2
» 6 - T. 36.5 - Idem.
» 9 - T. 36.5 - Idem.
» 12 - T. 36.6 - Idem.
» 15 - T. 36.2 - Idem.
» 18 - T. 36.3 - Idem.
» 21 - T. 36.6 - Idem.

*Curva febbrile dell'infermo inoculato di cui all'*OSSERVAZIONE II.



9 accessi febbrili quotidiani, dopo 12 giorni di apiressia dalla inoculazione (di queste giornate di apiressia, ne vengono riportate solo le ultime 4); il chinino somministrato nell'acme del VI, VII, VIII e IX accesso febbrile si continua a somministrare durante l'apiressia di cui vengono riportate solo 3 giornate (vedi storia); non si ebbero recidive.

Si era in questo caso certi che il paziente non aveva mai sofferta infezione malarica.

L'inoculazione fu praticata nei muscoli della regione glutea destra iniettandovi 1 cmc. di sangue del malato Davide Paolocci di cui ho prima riferita la storia.

Per tre giorni prima dell'iniezione e dopo di essa per altri 12 giorni, l'esame del sangue eseguito sistematicamente ogni tre ore, fu sempre negativo; si ebbe sempre completa apiressia durante tutto questo periodo di tempo.

La febbre, senza prodomi scoppiò, con forte e lungo brivido, al 13° giorno dopo la inoculazione.

Da allora si ebbero regolarmente accessi febbrili quotidiani iniziantisi con brivido alle ore 14 circa, e cessanti alle ore 8 circa del giorno seguente con profuso sudore.

Si poterono studiare 9 accessi di cui 6 prima della cura con chinino, tre dopo iniziata la cura. Ogni accesso era accompagnato da grave cefalea, da vomito e da epistassi copiosa e lasciava molto abbattuto l'infermo; al 6° accesso si ebbero anche delirio e segni di collasso.

Ciò persuase a iniziare la chininazione con gr. 2 di chinino durante la crisi, continuando poi la somministrazione con gr. 2. tutti i giorni poco prima dell'inizio della febbre.

A malgrado di ciò gli accessi si ripeterono ancora per altri tre giorni, sempre a tipo quotidiano, sebbene meno gravi per altezza di temperatura, per durata e per sintomi.

I varii periodi di ogni accesso febbrile furono in questo caso straordinariamente somiglianti fra di loro, coincidendo esattamente l'ora dell'inizio (ore 14) il periodo di ascesa della febbre (6–9 ore circa); l'ora dell'acme (alle ore 21); e il periodo di discesa della febbre (circa 6-8 ore).

L'altezza della temperatura non fu molto forte; l'acme oscillò fra un *minimum di 39. 4* al I° e *un maximum di 40.1* al V° accesso.

Col comparire della febbre, all'esame del sangue, che fino allora era stato sempre negativo, si cominciò a notare qualche scarsa forma anulare durante l'acme; il reperto andò divenendo sempre più abbondante negli accessi successivi; negativo poco prima dell'inizio della febbre, solo verso l'acme comparivano le forme anulari che duravano per tutta la defervescenza; alla fine di essa comparivano forme discoidali che dapprima con minuto pigmento e mobile, più tardi apparivano provviste di blocchetti relativamente più grossi e mano mano meno mobili; il reperto fu in genere abbastanza abbondante; le forme semilunari comparse dopo il V° accesso, durarono in numero discreto fino al 8° giorno dopo la scomparsa degli accessi febbrili.

Presentemente l'infermo è in condizioni di salute discreta nè l'infermità sua si aggravò dopo l'esperimento.

Nel chiudere questa nota preventiva sento il dovere di porgere i più vivi ringraziamenti al prof. Ballori, sia per la stima dimostratami nell'affidarmi il servizio speciale di osservazione dei malarici, sia per avermi in ogni circostanza, forniti i mezzi necessari perchè il lavoro fosse completo e raggiungesse il suo scopo; spero che la sua fiducia non sia stata del tutto frustrata, mentre i risultati ottenuti sono stati già ritenuti degni dal prof. Celli di figurare negli importantissimi « Atti della Società per gli studi della Malaria (1901 vol. 2° pag. 109 e seguenti) ».

Ringrazio inoltre sentitamente il prof. Bignami che mi spronò colla sua autorevole parola e mi incoraggiò alla pubblicazione di questo mio modesto lavoretto.

Ringrazio pure il prof. Giulio Bastianelli che mi permise di eseguire questo e altri lavori nel quartiere da Lui diretto.

VII.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. ETTORE MARCHIAFAVA

Sulle varici primitive dell' esofago

Nota del dottor ANTONIO DIONISI.

Ordinariamente le varici esofagee accompagnano la cirrosi atrofica del fegato, e la morte per rottura di esse è meno rara di quanto potrebbe, a prima vista, apparire. (*) Per convincersene, basta consultare la monografia di ZENKER e ZIEMSSEN (1) e percorrere la letteratura ultima, fino ai nostri giorni. I casi di ROKITANSKI (1840), di FAUVEL, LE DIBERDER, BRISTOWE, EBSTEIN, FINFE, HANOT, DUSAUSSAY, AUDIBERT e CHAUTEMPS sono menzionati nella monografia citata, nella quale è pure scritto del meccanismo di formazione di esse, per disturbata circolazione del fegato.

Si possono ancora aggiungere, a quelli riportati: i casi di WILSON e RATCLIFFE (2), i quali spiegano nello stesso modo le cause delle varici, nei malati di cirrosi, e ritengono, che la rottura di esse sia una ragione molto frequente di morte; il caso di NOTTHÄFFT (3), che si riferisce a un uomo di 84 anni, morto in seguito ad emorragia, avvenuta per rottura di una varice dell'esofago, nel quale l'esistenza della cirrosi atrofica del fegato si potè dimostrare solo coll'esame microscopico; finalmente quello di MENETRIER (4) che descrisse un caso di emorragia mortale in seguito alla rottura di varici esofagee, nella cirrosi atrofica del fegato con trombosi della porta.

Accanto a tali casi, nei quali è chiaro il nesso tra cirrosi epatica e formazione di varici esofagee, esiste un numero esiguo di rottura di varici esofagee, seguita da morte, in individui, che non erano affetti da cirrosi epatica ma nei quali furono trovate lesioni vasali, capaci di determinare disturbi di circolazione nel dominio della porta o della cava superiore: così vi sono casi di rottura di varici esofagee, consecutive a trombosi d'origine endoflebitica della vena meseraica superiore e inferiore [LETULLE (5)], e di varici dei due terzi superiori dell'esofago, che dipendono da una stasi nel dominio della cava superiore, determinata da metastasi di uno struma maligno [HELLENDALL (6)].

V'ha poi un piccolo gruppo di casi di varici esofagee, che si devono ritenere come primitive e di oscura origine, le quali si possono distinguere in tre categorie:

(*) Il Prof. MARCHIAFAVA ha avuto occasione di osservarne parecchi casi: recentemente gli occorse di trovare come causa di morte la rottura di una varice dello stomaco.

1ª casi di varici esofagee senili, tra i quali, oltre quelli menzionati nella monografia di Zenker e Ziemssen, mi pare si possa mettere il caso di Sommer (7), che trovò in una donna di 76 anni, morta di sepsi, flebectasie nodulari della mucosa dell'esofago, della vescica e del retto, nei ligamenti larghi e nelle due ovaia, senza poter determinare alcuna causa di stasi;

2ª casi di varici congenite, come quello riferito da Friedrich (8), il quale osservò un'emorragia mortale, da genuine varici esofagee, in un fanciullo di 6 anni. Clinicamente si avevano sintomi di ulcera dello stomaco e l'autopsia dimostrò che la morte era dovuta a ulcerazione di varici esofagee: non si constatarono altre alterazioni;

3ª casi di varici esofagee, che si verificano in adulti e delle quali non è possibile indagare la etiologia, e a questa categoria appartiene il caso di Viti (9) e quello osservato da me (10), che fu succintamente riferito alcuni anni fa, in una seduta della Società Lancisiana degli ospedali di Roma.

Sono questi ultimi argomento di questo scritto.

Il caso di Viti si riferisce a un bracciante di Montieri (Grosseto), garzone di caffè, che aveva avuto più volte vomito di sangue: il 6 dicembre emise due litri di sangue e il giorno dopo morì.

All'autopsia si riscontrò, oltre l'anemia universale, un'ulcerazione esofagea sulla dilatazione varicosa di una delle vene, che scorrono nella sottomucosa dell'esofago, nel suo terzo inferiore. Le condizioni del fegato erano normali. L'esame microscopico dell'ulcerazione dimostrò, che si trattava di un'ulcera varicosa. Non si trovò alcuna ragione di stasi, per spiegare la varice esofagea e perciò la ragione di questa rimase sconosciuta.

Il caso, occorso a me, si riferisce a un individuo dell'età di anni 35, campagnuolo, che fu ricoverato nell'Ospedale di Santo Spirito il 31 marzo 1893, in stato di grave anemia. Il giorno prima aveva avuto un'ematemesi abbondante di circa un litro di sangue, e raccontava che nel corso di due anni ne aveva avute altre due. Aveva sofferto febbri malariche e presentava notevole tumore di milza: non accusava alcun disturbo della digestione. Morì poco dopo l'ingresso nell'ospedale, in seguito a una nuova gravissima ematemesi.

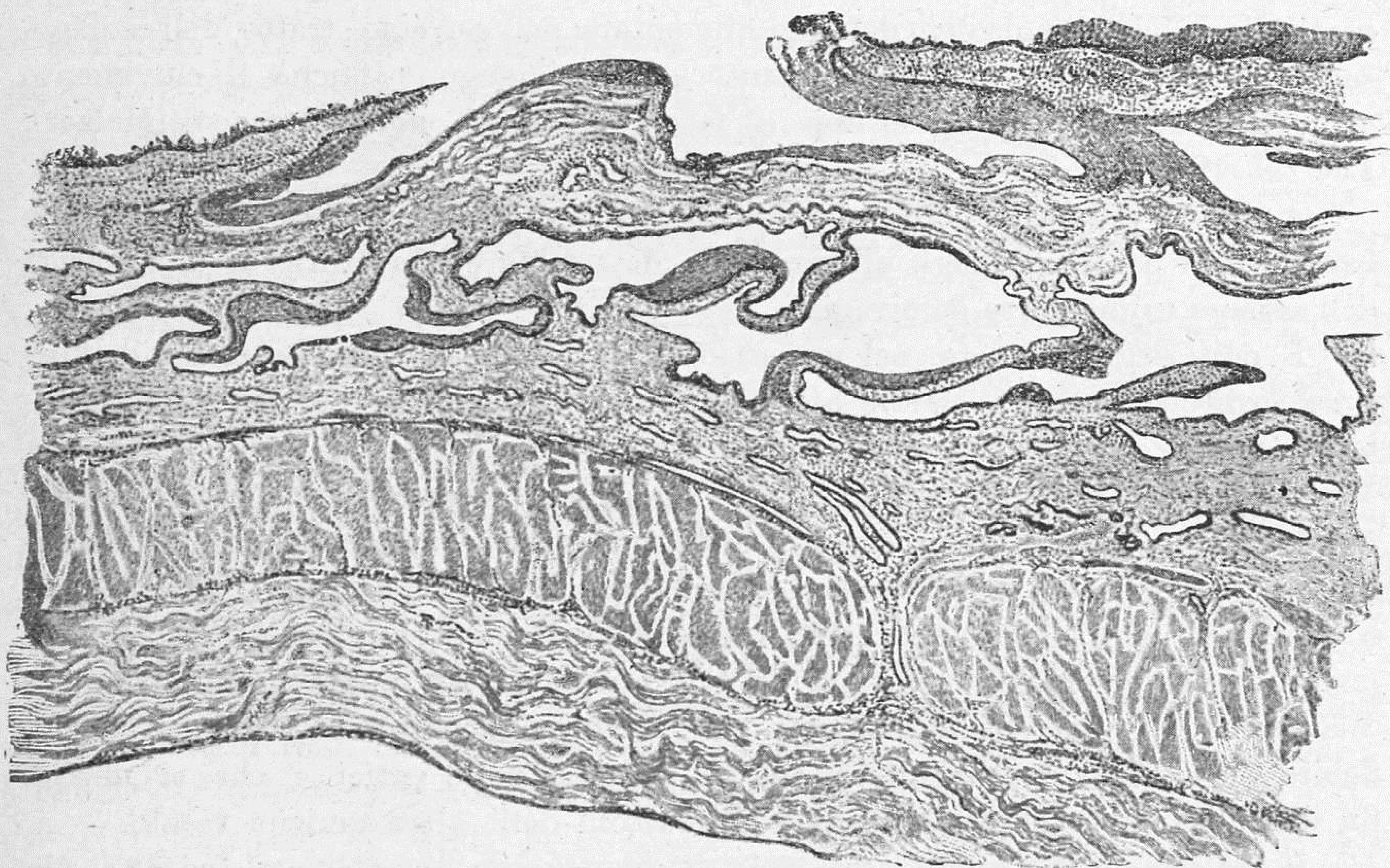
All'autopsia si trovò, a 6 cm. di distanza dal cardias, un piccolo gruppo di vene varicose e un'ulcera della grandezza apparente di una lenticchia, che interessava la mucosa e la sottomucosa dell'esofago, in corrispondenza delle piccole varici. Il fegato appariva normale all'esame macroscopico, e l'esame microscopico confermò questo giudizio. Si notava tumore splenico. Gli altri organi erano anemici. La diagnosi anatomica fu: ulcera varicosa dell'esofago; anemia grave universale; tumore di milza da malaria.

Furono praticate ricerche microscopiche, tanto nel tratto dell'esofago, nel quale era l'ulcerazione, che nelle parti vicine.

Il risultato di queste, in corrispondenza dell'ulcerazione, fu come appresso: una grossa vena del plesso della sottomucosa esofagea appariva interrotta nel tratto di parete, rivolto verso l'epitelio di superficie: questo era scomparso con la

parete della vena, in modo che la parete posteriore di questa era divenuto limite interno del canale esofageo.

In vicinanza dell'ulcera era manifesta una notevole infiltrazione di elementi rotondi mononucleati, sparsi o in accumoli, che sostituivano gli strati delle cellule epiteliali di rivestimento e si estendevano, tra i fasci della sottomucosa molto assottigliati di fibre connettivali e di fibrille elastiche (colorate col metodo di Weigert), in profondità e in direzione trasversa, per lungo tratto a distanza dall'ulcera.



Il tratto di parete della vena in continuità con l'ulcera era relativamente più spesso, circa il doppio di quello rimasto integro: l'ispessimento era dovuto ad iperplasia dell'intima, che si verificava specialmente per moltiplicazione degli elementi di connettivo, e per neoformazione di sottili fibrille elastiche disposte in più file concentriche. Questo fatto era stato già osservato da Hodara (11) in altre varici. L'endotelio dell'intima era perfettamente conservato. L'elastica interna era integra: solo nelle parti più spesse che deformavano il lume del vaso sembrava come interrotta. Nel tratto di parete non interrotto si rivelava solo iperplasia notevole dell'intima.

Quasi tutte le vene vicine a quella ulcerata, che insieme costituiscono il plesso venoso della sottomucosa, erano enormemente dilatate, sinuose e presentavano tutte ispessimento notevole dell'intima, ora totale ora parziale.

Era costante il fatto, che quanto più le vene erano dilatate e s'avvicinavano perciò agli strati profondi dell'epitelio di rivestimento, per l'atrofia della sot-

tomucosa, che esse stesse avevano determinato, tanto più l'epitelio di rivestimento si assottigliava, fino a ridursi, in alcuni punti, a una sola fila di cellule.

La genesi dell'ulcerazione è dimostrabile chiaramente: la dilatazione delle vene deve aver prodotta, per compressione, l'atrofia della tunica propria del rivestimento epiteliale della mucosa esofagea; a questa è seguita, probabilmente per l'irritazione meccanica, determinata dal passaggio degli alimenti, l'esfoliazione dell'epitelio e l'infiltrazione parvicellulare della sottomucosa, che si è difusa nelle tonache della vena, dissociandole: queste non hanno più resistito alla pressione del sangue e si sono rotte. Dello stimolo irritativo ci si rende conto facilmente pensando, che esso può essere esercitato specialmente dalle particelle solide o semisolide del bolo alimentare nell'estremo tratto dell'esofago, sede dell'ulcerazione, ove gli alimenti solidi rimangono finchè il movimento contrattile dell'esofago stesso non li faccia penetrare nello stomaco [(Melzer), Luciani (12)].

A questo proposito invoco l'opinione di Fränkel (13), il quale immagina che basti il solo passaggio degli alimenti per determinare la rottura di una varice dell'esofago e una forte emorragia.

È pure degno di nota, nel mio caso, il fatto che la proliferazione dell'intima costituisca la principale e quasi sempre la sola alterazione delle vene dilatate. Questa particolarità era già stata notata nelle varici da Förster (14), da Weber (15), da Ohth (16), da Epstein (17), il quale ultimo considerava questo ispessimento come dovuto a un processo di *endoflebite compensatrice*, che restringerebbe il lume dei vasi dilatati, e da Soboroff (18), che accenna a casi, nei quali la formazione connettivale dell'intima sporgeva, come nell'arteriosclerosi, nel lume dei vasi, malgrado che poi nelle conclusioni del suo lavoro dia all'intima poca parte nella dilatazione dei vasi. Recentemente Janni (19) ha insistito sul fatto che l'endoflebite sia l'alterazione primitiva che si osserva nelle varici e che si mostri fin dal suo inizio indipendente dalle alterazioni delle altre tuniche vasali.

A me pare, dallo studio istologico di questo caso, di poter concludere che la proliferazione dell'intima possa costituire talvolta l'alterazione principale, che si osserva nelle varici delle vene.

LETTERATURA.

1. Zenker u. Ziemssen. *Oesophagus Krankheiten.* Handbuch der specielle Path. u. Therap., 7 Bd., 1 Abth. Anhang.
2. Wilson and Ratcliffe. *Oesophageal varices as a cause of Haematemesis in Cirrosis of the liver.* British Medical Journal, 1890, n. 1565.
3. Notthafft A. *Mors subitanea durch Platzen einer varicösen Oesophagusvene.* Aus dem path. Inst. zu Wurzburg. Munch. med. Wochenschrift, 1895, n. 151.
4. Menêtrier. Société médicale des Hôpitaux, 6 novembre 1896.
5. Letulle. *Les varices de l'oesophage dans l'alcoolisme chronique.* Deutsche med. Woch., 1891.
6. Hellendall. *Struma maligna mit schwerer Blutung aus Varicen des Oesophagus.* Deut. med. Woch., 1898.
7. Sommer. *Ueber multiple Phlebektasien.* Ans dem path. anat. Institut der Univ. Zürich, 1896.
8. Friedrich P. *Ueber Varicen des Oesophagus.* Arch. f. Klin. Med., 1896.
9. Viti A. *Di un'ulcerazione varicosa dell'esofago, causa di morte per emorragia.* Riforma medica 1890, vol. II, pag. 99 e seguenti.
10. Dionisi A. *Un caso di ulcera varicosa dell'esofago.* Riforma medica, 1893, volume 2°, pag. 485.
11. Hodara. *Die Histologie der Varicen.* Monatshefte für praktische Dermatologie. Bd. XX, n. 1 u. 2.
12. Luciani L. Trattato di fisiologia, vol. I.
13. Fränkel. *Aerztlicher Verein zu Hamburg.* Sitzung vom 17 mai 1887. Deuts. med. Woch., 1887, S. 757.
14. Förster. Handbuch d. allg. path. Anat. Leipzig. 1865, S. 752.
15. Weber. Handbuch d. Chirurgie v. Pitha. Billroth Bd. II, abtl. III, S. 123.
16. Orth. Lehrbuch d. spezielle path. Anat., 1887, S. 270.
17. Epstein S. *Ueber die Structur normaler und ecktasischer Venen.* Virchow's Arch., Bd. 108, S. 103, n. 239.
18. Soboroff. *Unters. über den Bau normaler u. ectasischer Venen.* Virchow's Arch., Bd. 54, 1872, S. 137, n. 306.
19. Janni. *Le fini alterazioni delle tuniche venose nelle varici.* Estratto dalla Gazzetta internazionale di medicina pratica, n. 3, 15 febbraio 1900.

VIII.

R. Università di Roma
Corso libero di psichiatria e clinica psichiatrica del Prof. A. GIANNELLI

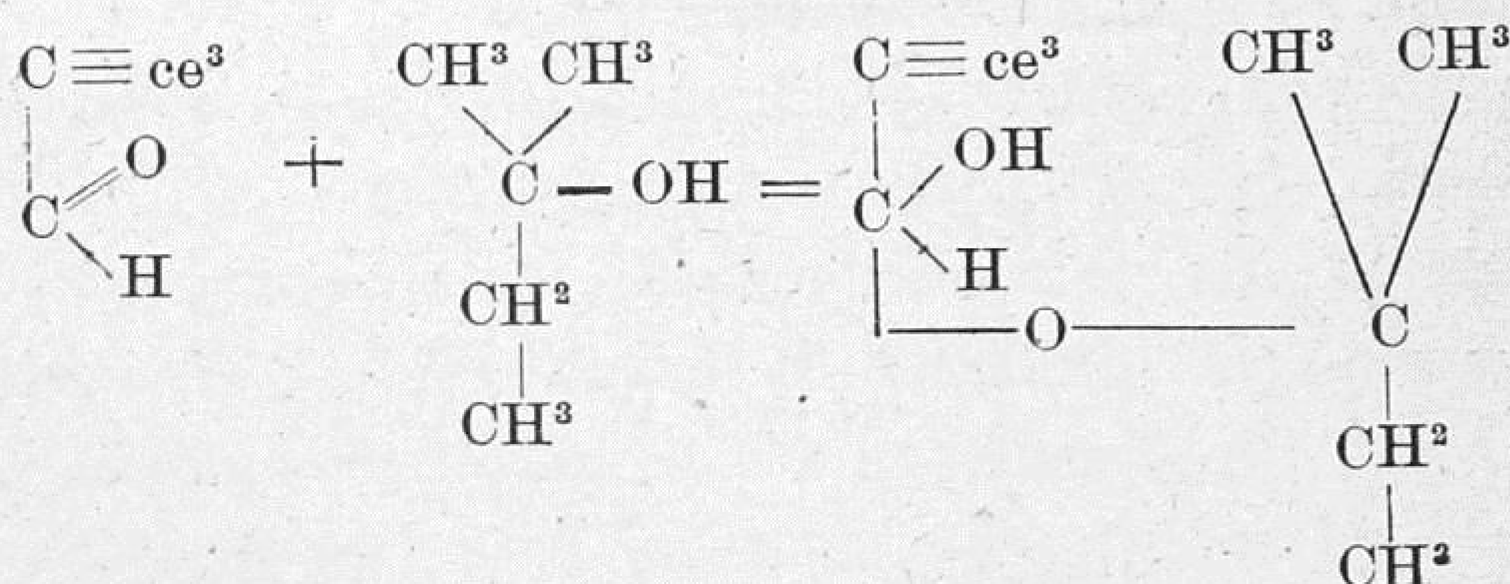
Il dormiolo nelle malattie mentali

pel Dott. ANGELO DI NOLA.

Tutti i farmacologi e i clinici ritengono che fra gli ipnotici il più potente sia il cloralio, ma disgraziatamente tale medicinale accoppia a queste buone qualità quelle di essere di grande nocumento in alcuni casi all'organismo. Quindi il problema che si è sempre imposto è stato quello di trovare un altro ipnotico che alle buone qualità del cloralio non associasse le proprietà dannose. Si volle anche ricorrere all'associazione di due medicinali onde eliminare in qualche modo gli inconvenienti di uno di essi.

L'idea di riunire due ipnotici per ottenere un aumento nell'effetto data da Erlenmeyer che usò a questo scopo il cloralio idrato e la morfina, ma qui si tratta di una mescolanza fisica e non di una combinazione chimica vera e propria; di più gli effetti disastrosi del cloralio non vengono soppressi dall'unione colla morfina. La Casa Kalle ha messo in questi ultimi tempi in commercio un nuovo ipnotico, che corrisponderebbe precisamente al desiderio suddetto, cioè di possedere le ottime qualità del cloralio senza averne le proprietà nocive. A questo nuovo ipnotico fu dato il nome di dormiol e sarebbe un dimetil-etil-carbinol-cloral; ed è stato presentato al pubblico favorevolmente dalle pubblicazioni di G. Fuchs, E. Koch, Meltzer. Frieser, Karl von Ketly, Ladislao von Ketly, Peters, Königshofer, Schultze, Fasano.

Difatti sotto congrue condizioni la molecola di cloralio si unisce a quelle di idrato di amilene, secondo questa formola:



Questo nuovo corpo è formato tanto dall'unione dell'idrato di cloralio coll'idrato di amile, che da quella dell'idrato di cloralio coll'amile; nel primo caso,

naturalmente, con separazione di una molecola d'acqua. È un liquido chiaro come acqua, che odora fortemente di mentolo canforato, ha un sapore fresco bruciante ed il peso specifico di 1.24 a + 15°. Si mescola in tutte le proporzioni con alcool, etere, cloroformio, benzolo, olii grassi ed eterei, e mostra uno speciale comportamento verso l'acqua. Infatti, mescolando insieme parti uguali di dormiol con acqua, dapprima non accade nessuna mescolanza fra i due liquidi, anche agitando; i due corpi si stratificano uno sull'altro, secondo il loro peso specifico. Dopo decorse parecchie ore i due liquidi si mescolano in una chiara soluzione. Se a questa soluzione si aggiunge 4-5 volte il suo volume di acqua, allora il dormiol si separa inalterato. Se invece si diluisce gradatamente la detta soluzione concentrata con acqua, allora il dormiol si scioglie in acqua in qualunque proporzione. Questo processo viene ancora affrettato collo scaldare a bagno maria la miscela. Colla bollitura si ha scomposizione del dormiol. La soluzione del dormiol in acqua incontra qualche difficoltà, esso viene quindi posto direttamente in commercio in soluzione acquosa al 10 per cento, o al 50 %. Che resti inalterato in tale soluzione ed anche in una più diluita lo mostrano direttamente le reazioni chimiche. Il dormiol si distingue chimicamente dai prodotti da cui deriva pel suo modo di comportarsi rispetto all'acido solforico concentrato. Se si agitano 10 cmc. di dormiol, cloralio, dimetil-etil-carbinol e di amilene con 10 cmc. ciascuno di acido solforico concentrato, si formano in tutte e quattro le miscele due strati. Quelli del dormiol sono tutti e due rosso-bruni o rosso scuri, mentre i due strati del cloralio restano scolorati, ma col tempo si intorbidano. Nelle mescolanze degli ultimi due, gli strati superiori restano incolori, mentre lo strato inferiore diviene giallo nell'idrato di amile e rosso nel trimetilene. Il dormiol si distingue dall'idrato di amilene per ridurre il permanganato di potassa, mutandone il color violetto; ma il dormiol ha in comune questa proprietà col cloralio (tricloraldeide) e l'amilene. A causa di questa reazione il dormiol si distingue dall'idrato di cloralio, che non muta la soluzione violetta del permanganato di potassio.

Binz ritiene che l'azione del cloralio idrato decorra ugualmente negli uomini come negli animali; quindi basandosi su ciò Fuchs e Koch istituirono una lunga ed importante serie di esperimenti comparativi sugli animali, per ciò che riguarda la tossicità del dormiol in rapporto coll'idrato di cloralio. L'azione tossica quasi nulla del dormiol, si deve attribuire al fatto che nell'organismo la sua decomposizione avviene con molta lentezza.

Infatti furono presi due conigli dello stesso peso — circa 1700 grammi — uno, cui fu amministrato gm. 0 71 di cloralio, sotto forma di 0,8 di idrato di cloralio, morì dopo un rapido abbassamento di temperatura a 33°; l'altro invece tollerò benissimo una maggior quantità di cloralio, gm. 0,76, sotto forma di dormiol, non ebbe sintomi d'intossicazione e stette benissimo in appresso. Molto interessanti riuscirono gli esperimenti fatti sui cani: ad uno stesso cane furono somministrati *per os*, successivamente, ad intervalli di 5 giorni, 2 grammi d'idrato di cloralio, poi di dormiol, di idrato di amilene, di sulfonal, di trional, di paraldeide in capsule di gelatina. Dopo la somministrazione di idrato di cloralio e di

dormiol, il sonno si produsse in maniera ben conosciuta. Per l'idrato di amilene il cane reagì stanco e con diminuita vivacità. Nè il sulfonal, nè la paraldeide dettero modificazioni notevoli. Invece, dopo che all'animale fu somministrato il trional esso era fortemente irrequieto ed agitato, vacillava e stramazzava continuamente a terra sul treno posteriore.

Ad un altro cane (che pesava 10 kg.) dopo l'iniezione di 2 grammi di dormiol, dopo mezz'ora sopravvenne sonno che durò 2 ore, nelle quali la temperatura non subì oscillazioni degne di nota.

Meltzer volle mettere in evidenza quali fossero i fenomeni d'intossicazione grave, e quali quelli letali. Adoprando il dormiol con acqua a parti uguali 1:1, si ha sonno profondo in cui scompare il riflesso palpebrale, il corneale è conservato, e l'animale si lascia muovere come un corpo inanimato. A dose letale: 3 grammi in soluzione acquosa di 6 cmc., dopo 5 ore, avvenne la morte, la respirazione e l'itto cardiaco divennero più rari e la temperatura si abbassò. All'autopsia si constatò un cuore flaccido, pieno di sangue e dilatato in diastole.

Fuchs e Meltzer riferiscono dettagliatamente sull'azione ipnotica: lo amministrarono da gm. 1,5-3, ed il sonno apparve nella prima ora dopo l'ingestione del farmaco, talora anche dopo mezz'ora.

La durata del sonno fu di 5-8 ore, e talora anche più. L'effetto nei tre quarti dei casi non mancò mai. Ma se 3 grammi di dormiol non producono sonno è inutile insistere in dosi maggiori.

Talora 0.75-1 grammo produssero sonno. I predetti autori non notarono fatti a carico della respirazione, tranne che in un ipocondriaco che al mattino, dopo aver usato il dormiol la sera precedente, si lamentava di dolor di capo e punture alle ginocchia. La maggior parte dei malati affermarono spontaneamente di sentirsi perfettamente bene. Parecchi affermavano anche di mangiare la colazione con maggior appetito del solito; cosicchè pare che il dormiol non danneggi tanto facilmente le funzioni gastriche come gli altri ipnotici. Un malato non volle più prendere il dormiol, perchè al giorno era troppo stanco e non poteva astenersi dal dormire; bastò ridurre la dose a grammi 0.75, ed il malato dopo un sonno di 5-7-8 ore era nel giorno seguente in stato normale. Alcuni malati, che avevano lunga pratica d'ipnotici, paragonarono gli effetti del dormiol a quelli del cloralio, e ad unanimità affermarono che non solo il dormiol è più facile a prendersi, ma causa meno disturbi il giorno seguente e permette il lavoro mentale. Un'assuefazione dell'organismo al medicamento, e quindi un graduale affievolirsi della sua azione, non potè fino ad ora essere constatata.

La propinazione del dormiol ebbe buon effetto ipnotico, anche dove fallì — uno tra i migliori — il trional.

Frieser, dopo lungo esperimento, ritiene il dormiol un ipnotico utilissimo che agisce presto, e, adoperato razionalmente, riesce innocuo.

Karl e Ladislao von Ketly non hanno mai verificato, dopo aver propinato il dormiol, azione nociva sull'attività cardiaca, sulla respirazione e sulla temperatura; ed i loro infermi non accusarono stanchezza, stordimento, cefalea: quali-

ficarono il dormiol come un ipnotico eccellente, dotato d'azione sicura, scevro di sgraditi effetti accessori, ed inoltre abbastanza a buon prezzo.

Fasano lo raccomanda caldamente: dice che l'azione del nuovo ipnotico è scevra assolutamente d'inconvenienti e di pericoli, e ritiene che nella pratica avrà un grande avvenire.

Esso stato sperimentato da Frieser in alcuni casi di mania acuta, di grave isteria; da Peters in infermi di nevrosi funzionali, di neuropatie organiche (morbo di Basedow, tabe dorsale, encefalopatia saturnina); da Königshofer nell'insonnia da eccitamento psichico, in isterici, in nevrastenici; da Fasano in nevrosi funzionali, in neuropatie su fondo organico, in psicopatie: e tutti questi autori egregi affermano concordi l'efficacia dell'ipnotico e il nessun danno sull'organismo.

Meltzer studiò inoltre i vari modi di amministrazione del farmaco: egli lo sconsiglia per iniezioni, giacchè nel punto ove l'iniezione avvenne si produce un'irritazione che spesso necrosa i tessuti.

Schultze, nella casa di salute provinciale di Andernach, lo somministra per bocca e sciolto in acqua.

La Casa Kalle fornisce il prodotto anche in modo comodo ed elegante, in capsule gelatinose grammi di 0,5.

Frieser così lo prescrive:

Dormiol	10. 0	una o due cucchiaiate prima di andare a letto.
Emulsione gommosa	120. 0	
Sciroppo di corteccie di aranci	20. 0	

Fasano consiglia le seguenti formule:

Dormiol	10	una o due cucchiaiate prima di andare a letto.
Acqua distillata	90	
Sciroppo semplice	20	

Dormiol	ana gm. 10	1-2 cucchiaiate.
Mucillagine di gomma arabica . . .		
Sciroppo semplice		
Acqua distillata . . . . –	gm. . . 120	

Le mie ricerche in proposito sono state fatte tutte su donne malate di mente; per lo più sono state scelte ricoverate che avevano adoperato tutte le serie degli ipnotici di uso comune. Le malate non furono punto allontanate dal dormitorio abituale. Il medicinale fu somministrato sempre per bocca nella seguente proporzione:

Dormiol . . . . –	da gm. 1-6.
Emulsione gommosa	ana gm. 30.
Sciroppo	

Espongo brevemente le mie osservazioni:

Osservazione I. — C. C., di anni 56; affetta da manìa periodica; è colpita da uno stato di eccitamento maniacale ogni 3-4 anni; ora si trova al quarto attacco; è cosciente pel luogo e pel tempo; parla continuamente ed il contenuto dei suoi discorsi riguarda argomenti

disparati fra loro. Nella notte riposa solo nelle prime due o tre ore; poi si leva di letto, e, più o meno vestita, si aggira per il dormitorio disturbando le altre malate, suscitando reclami e reazioni talora violente.

Coll'uso di 3 gr. di dormiol la malata rimane in letto per 8-9 ore, dormendo tranquillamente, per lo più di sonno continuo, talora si sveglia 1–2 volte nella nottata, ma riprende poco dopo sonno senza lamentarsi. Il cloralio produce lo stesso effetto, non così il sulfonal ed il trional.

Osservazione II. — T. E., di anni 61; da 13 anni si trova nel manicomio per paranoia cronica, va soggetta ad episodi intercorrenti allucinatori in cui la malata si fa clamorosa, agitata e spesso aggressiva; in tale stato passa 1-2 settimane quasi sempre insonne; il polso si fa piccolo, frequente (94).

Il sulfonal ed il trional apportano qualche giovamento, il cloralio rimane inattivo, anzi aggrava lo stato della malata, che accusa un senso di pesantezza al capo, malessere e stanchezza ed il polso si fa allora filiforme. Il dormiol produce alla dose di 4 gr. per sera ottimi effetti, determinando la calma ed il sonno per 5-6 ore.

Il polso del mattino seguente è buono (82) e non si osservano fenomeni generali.

Osservazione III. — P. G., di anni 24, va soggetta a periodi ricorrenti di agitazione; ogni 30–40 giorni la malata si dà a parlare a voce alta di giorno e di notte. spesso canta canzoni popolari; il volto è congesto, la congiuntiva iniettata, il polso piccolo e frequente (96), di notte rimane nel letto, ma è in preda a un soliloquio continuo intramezzato da canti ritmici, monotoni. Il sulfonal (2 gr.) produce la calma per 3-4 ore; non il trional; il cloralio (4 gr.) è seguito da sonno per due volte di seguito, poi aumentando i disordini vasomotori, ha un effetto contrario. Il dormiol alla dose di 3 gr. esercita poca azione; solo colla dose di 5 gr. si raggiunge un sonno tranquillo per 7-8 ore; l'uso continuato per tutto il periodo di eccitamento, che dura in media una settimana, è seguito sempre dall'effetto desiderato, senza alcun inconveniente, i fenomeni vasomotori rimanendo indisturbati.

Osservazione IV. — P. F., d'anni 60; la paziente presenta uno squisito esempio di melanconia ansiosa con idee deliranti di colpa; essa è sempre in movimento col capo chino, l'impronta del dolore nella faccia, le mani tra i capelli, il vestito in disordine; nella notte per lo più non muove lamento, ma rimane sveglia, chè anche il sonno ristoratore l'ha abbandonata. L'uso del cloralio produce il sonno per 6–7 ore, ma la malata dopo pochi giorni lo rifiuta, perchè nella mattinata seguente dice di sentirsi più stanca ed oppressa del solito, ed interpreta questo fatto in senso delirante. Il sulfonal, l'edonal sono quasi senza effetto.

La somministrazione del dormiol (4-5 gr.) è seguita invece da un'azione efficace, senza che la malata avverta i disturbi risentiti pel cloralio; l'uso continuato per due mesi è stato sempre seguito dallo stesso effetto.

Osservazione V. — M. L., d'anni 53; follìa periodica, lo stato di agitazione si ripete ogni sei mesi; la malata è allora in preda ad una logorrea continua, incessante, notturna e diurna; straccia i vestiti ed i lenzuoli; fa raccolta di tutto ciò che le capita; si lava colle urine — è diabetica — ha un'insufficienza mitralica. L'uso del dormiol (4 gr.) produce un sonno tranquillo per 5–6 ore, senza modificazioni nella quantità dello zuccaro emessa nelle 24 ore. Il polso scende da 80 a 73; il respiro da 26 a 22. Tale effetto si mantiene ancora da tre mesi in qua. Il cloralio (4 gr.) produsse per alcune ore un sonno interrotto, agitato e popolato da sogni spaventosi; il polso scendeva a 65, il respiro molto superficiale a 22.

Osservazione VI. — D. N., anni 34; demenza agitata, la paziente è sudicia; come può si sdraia in terra, ingoia sassi, stracci, ecc. Nella notte parla a voce alta, i suoi discorsi sono incoerenti, e risultano da un miscuglio di parole italiane, francesi, polacche. L'uso del cloralio o del dormiol alla dose di gr. 3. 50 determina il sonno per alcune ore (4-6).

Osservazione VII. — G. M. d'anni 50; affetta da follia per idee fisse; tra molte altre idee fisse la malata ha il dubbio d'insudiciarsi per un nonnulla le mani, ed allora corre a lavarle; di notte non rimane 20 minuti in letto, senza essere costretta a levarsi per andare alla vicina fontana; nelle 24 ore si lava le mani circa trecento volte. Il cloralio (3 gr.) produce sonno, ma dopo due settimane si è costretti a smetterne l'uso per i cattivi effetti sul cuore. Si ricorre al sulfonal ed al trional che apportano poco giovamento. Il dormiol solo alla dose di 4 gr. determina un sonno regolare e tranquillo, senza alcun inconveniente anche nei 40 giorni successivi; in seguito, migliorato lo stato generale con una cura ricostituente, se ne diminuisce la dose a 2 gr. e dopo 8 giorni si sopprime del tutto.

Osservazione VIII. — D. M., d'anni 25, è affetta da debolezza mentale congenita. Da qualche tempo presenta idee a contenuto persecutorio-religioso; rifiuta il cibo per meritare il paradiso; passa la notte insonne aggirandosi per la casa senza scopo, spaventando la madre, la sorella colle sue minaccie. È internata nel manicomio in uno stato di dimagramento notevole (peso 37 kg.); il polso è debolissimo (59 al minuto), respiro superficiale (17). Si somministra subito il dormiol alla dose di 3 gr., l'azione ipnotica si manifesta dopo 30 minuti, e dura per 5 ore continue; identico effetto nelle sere successive. Nessun danno per l'uso prolungato oltre due mesi. Durante il sonno il polso scende a 57 e si fa manifestamente più forte, il respiro scende a 17.

Osservazione IX. — P. N., d'anni 19; è affetta da epilessia. Gli accessi insorgono ogni 8 giorni e sono seguiti quasi sempre da uno stato crepuscolare con appercezione ostile dell'ambiente, insonnia, polso piccolo, irregolare. La somministrazione di 3 gr. di dormiol produce subito il sonno, il polso si fa buono, regolare. Si nota che continuandosi l'uso del dormiol gli accessi convulsivi non si presentano. Dopo 30 giorni la persona incaricata della sorveglianza, dimentica di somministrare la solita prescrizione; alle ore 5 antimeridiane la malata si sveglia, ed è presa da un attacco convulsivo violentissimo, seguìto da uno stato crepuscolare con ansia ed idee deliranti (grand mal intellectuel di Falret). Lasciato il medicamento gli accessi tornano a manifestarsi ogni 8-10 giorni; l'uso del dormiol riporta il sonno e la sospensione degli accessi; al ventesimo giorno sospendesi il medicinale, ed al mattino verso le 7, sopravviene un attacco intenso. Ora da tre mesi la malata prende ogni sera 3 gr. di dormiol; non ha avuto più attacchi e non ha presentato alcun disturbo.

Osservazione X. — O. F., d'anni 44; è affetta da delirio allucinatorio sorto in modo acuto; in seguito ad allucinazioni esclusivamente auditive, la malata ha commesso atti violenti. Internata nel manicomio, si somministra il cloralio alla dose di 3 gr.; si prescrive il riposo a letto e si ottiene il sonno, ma dopo una settimana si manifestano disordini circolatori gravi; iperemia cefalica passiva; polso piccolo, frequente (99), edemi ai malleoli, diminuzione nella quantità delle urine emesse nelle 24 ore (senza albumina e zucchero). Si dà il dormiol alla dose di 5 gr. che è seguito da sonno tranquillo e continuo; dopo 10 giorni i disordini suddetti sono scomparsi, il polso è buono (79). L'uso continuato per 30 giorni non fa rilevare disturbi di sorta. La pressione sanguigna, misurata coll'apparecchio di Riva-Rocci è di 15 al momento dell'ingresso, di 15 la sera prima della somministrazione del cloralio; dopo 29 minuti è di 12; al mattino appena svegliata è di 10. Quando si comincia l'uso del dormiol, prima della somministrazione di sera, essa è di 10.50, dopo 29 minuti è di 10; al mattino, appena svegliata la malata, è di 12; dopo 8 giorni si ripete l'esperimento e si trova alla sera, prima del medicamento 13.50, dopo 29 minuti 13.50, e al mattino 14.

Osservazione XI. — C. A., d'anni 28; isteria-maior; va soggetta ad accessi convulsivi caratteristici con arco di cerchio, pose plastiche, ecc.; talvolta insorgono stati sognanti protratti, accessi di tachicardia e tachipnea, sogni di animali, di processioni di spettri, di morti, ecc. Grave deperimento generale; deformità della cassa toracica (cifosi nella regione dorsale superiore, appiattimento laterale delle costole, prominenza in avanti di tutto lo sterno), polso piccolissimo. Gli ipnotici abituali non producono più effetto; il cloralio si può adope-

rare solo in dose bassa (gr. 0.50-1.00) per i disturbi subiettivi (stanchezza, peso al corpo, vertigine) ed obiettivi (polso irregolare, filiforme, frequente) che si manifestano dopo 5-6 giorni; gli altri ipnotici non producono più alcun effetto. L'uso del dormiol è seguito da un risultato soddisfacente; il sonno dura 5 ore; è ristoratore e non accompagnato dai fenomeni riscontrati pel cloralio. Per tutto il tempo dell'esperienza (1 mese) la dose è stata di 4 gr. per ogni sera.

Osservazione XII. — P. C. di anni 21 — Ebefrenia — la malata presenta il quadro caratteristico dello stato finale di questa malattia: passa la notte giacendo in letto sul fianco destro cogli arti flessi, eseguendo col capo un continuo movimento poco esteso di flessione e di estensione molto rapido: non risponde quasi mai alle domande. Il sulfonal ed il trional rimangono senza effetto: buoni risultati produsse l'edonal; il cloralio od il dormiol danno luogo ad un sonno di 8 ore continue, che sorge dopo 30-40 minuti della ingestione di 3 gr. del medicamento.

Osservazione XIII. — D. E., di anni 42 — Idiozia — d'ordinario è tranquilla: di quando in quando cade improvvisamente in istato d'agitazione psicomotrice: grida parole poco comprensibili, per il disturbo dell'articolazione verbale. Si notano disturbi vasomotori nel territorio del simpatico cervicale; la faccia è congesta, le pupille sono ampie, il polso è frequente. In tale stato, della durata di 1-2 giorni, vi è insonnia: sia il cloralio che il dormiol producono alla dose di 3-4 gr. sonno profondo; mentre dopo il cloralio la malata si sente il giorno seguente depressa ed il polso è piccolo, quando si è adoperato il dormiol la malata non avverte alcuna sensazione spiacevole, ed il polso è normale.

Osservazione XIV. — Z. D., di anni 18. Va soggetta ad attacchi epilettici classici da 7 anni in qua. Cinque mesi fa in seguito ad attacchi in serie cadde in uno stato crepuscolare con insonnia, ecc.; l'uso del bromuro di potassio associato al cloralio produsse un manifesto miglioramento: l'insorgere di una eruzione bromica grave costrinse a sospendere l'uso dei bromuri; il cloralio solo produceva un sonno interrotto continuamente, ed al giorno seguente la malata era tanto stanca da dover rimanere in letto fino ad ora tarda (11-12 ore). Coll'uso del dormiol (4 gr.) si ottenne subito il sonno continuo, tranquillo, della durata di ore 7-7.30, non seguito da effetti spiacevoli: la malata potè levarsi al mattino per tempo: in pochi giorni migliorò grandemente lo stato generale; le forze si sollevarono, tanto che la malata riprese le sue occupazioni abituali, senza aver alcun attacco convulsivo. Dopo 19 giorni fu dimenticato per una sera (insieme al caso 9) di somministrarle il medicamento; di notte alle ore 3 ant. all'improvviso si sveglia, emette un grido e cade dal letto scossa da convulsioni tonico-cloniche gravi con perdita di urina, morsicatura della lingua, bava sanguinolenta alla bocca. L'uso continuo del dormiol porta il sonno desiderato fin dalla sera del giorno in cui si ebbe l'attacco, e gli accessi convulsivi non si manifestarono più. Dopo 30 altri giorni si ordina la sospensione del medicinale per una sera, e nella mattina alle ore 6.30 sorge un attacco anche grave: da allora la malata non ha più sospeso l'uso serale del medicinale, e gli attacchi convulsivi non si sono più avuti (cinque mesi). Il polso si mantiene sempre buono, da 65 scende a 60 durante il sonno; la pressione sanguigna misurata coll'apparecchio Riva-Rocci ha dato alla sera, immediatamente prima dell'ingestione del medicamento 15.50; dopo 15 minuti dall'ingestione di 3 gr. di dormiol, 15.50; dopo 30 minuti, 15; dopo 2 ore (durante il sonno), 14 50; dopo 4 ore (durante il sonno), 14.25; dopo 6 ore, 14. Al mattino, appena svegliata, 14.

Osservazione XV. — S. F., di anni 34, psicosi allucinatoria: le allucinazioni sorgono sopratutto nella notte, sia durante il sonno, sia che la malata si mantenga sveglia: si tratta di visioni terrifiche, di una plasticità rilevante; sono diavoli, fantasmi, spettri che in una ridda infernale si presentano alla malata minacciandola con istrumenti di tortura che la immaginazione fervida degli inquisitori potè inventare. Tutti gli ipnotici producono un sonno di 1-2 ore sempre, dominato da allucinazioni spaventose: il cloralio alla dose di 6

grammi ha prodotto sonno di 4 ore; ma allo svegliarsi la malata cade in tale prostrazione da dover ricorrere alle iniezioni ipodermiche di caffeina. Il dormiol alla stessa dose dà luogo ad un sonno della durata di ore 3-4-5, ma allo svegliarsi la paziente non presenta i disturbi suddetti.

OSSERVAZIONI XVI-XX. — Cinque malate dell'età di 30-40 anni, affette da demenza paralitica con stati intercorrenti di agitazione psicomotrice, insonnia, disturbi vasomotori; risentono tutte un'azione benefica per l'uso del dormiol alla dose di 3-5 gr. per sera. L'azione del cloralio alla stessa dose, dopo alcuni giorni non produce in due l'effetto desiderato, anzi nella notte l'agitazione si accentua; la sospensione del cloralio ed il ritorno all'uso del dormiol riproduce la calma ed il sonno.

OSSERVAZIONE XXI. — E. D., di anni 35 — costituzione neuropatica — ha sofferto di leggeri disturbi isterici. In seguito a pneumonite destra, dopo quattro giorni della caduta della febbre, è presa da uno stato di agitazione notevole: da un acceleramento del corso delle idee si passa rapidamente ad uno stato d'incoerenza grave: la malata apparisce confusa, disorientata; ha illusioni metaboliche ed appercezioni ostili con reazioni violente; il volto è congesto, la pupilla grande, la congiuntiva iniettata, il volto coperto di sudore; il polso è frequente (140), piccolo. Vi è rifiuto del cibo, insonnia ostinata ed invincibile (era stato somministrato bromuro di potassio, paraldeide, sulfonal, cloralio, ma tutto inutilmente).

L'alimentazione praticata colla sonda naso-esofagea insieme con 5 gr. di dormiol è seguìta da un sonno di 6 ore. Allo svegliarsi la malata è meno confusa, ma dopo poche ore ricade nello stato precedente; alla sera l'alimentazione con 5 gr. di dormiol produce lo stesso effetto. Al terzo giorno si continua l'uso del dormiol (5 gr. per sera). Dopo 3 giorni il polso scende da 140 a 100, e dopo altri 3 a 89: si mantiene ancora così per circa una settimana, e quindi si abbassa a 70. Contemporaneamente migliorano le condizioni psichiche della paziente, tanto che dopo 15 giorni si può considerare guarita. Rimane un certo grado d'insonnia, che si vince subito col dormiol; l'uso del cloralio per due sere produce il sonno, ma per tutti e due i giorni seguenti la malata ha pesantezza al capo e un senso di stanchezza rilevante.

Dalle precedenti note cliniche si vede come io ho esperimentato il dormiol nelle seguenti forme: paranoia, deficienza mentale con periodi ricorrenti di agitazione, melanconia ansiosa con idee deliranti, follìa periodica, follìa per idee fisse, demenza agitata, debolezza mentale congenita con idee a contenuto persecutorio e religioso, confusione allucinatoria, isteria maior, ebefrenia, idiozia, psicosi allucinatoria, demenza paralitica, costituzione neuropatica, epilessia.

I risultati che ne ho ottenuto sono stati invero sorprendenti: il dormiol non ha mai fallito; ha spesso sortito buoni effetti laddove il cloralio, il sulfonal, l'edonal riuscivano inefficaci; ha avuto buon esito la somministrazione del dormiol anche in quei casi nei quali il cloralio determinava, oltre l'azione ipnotica, degli effetti disastrosi sul circolo.

Infatti in seguito alla somministrazione del nuovo ipnotico nessuna alterazione si manifestava a carico del circolo; gli ammalati, che dopo il sonno provocato dal cloralio si sentivano oppressi, deboli, che accusavano cefalea, pesantezza del capo, affermavano concordemente dopo il sonno provocato dal dormiol di sentirsi bene e di poter attendere alle loro occupazioni. Anche in una diabetica — sofferente d'insufficienza mitralica — le condizioni del circolo restarono

inalterate, come inalterata restò la quantità dello zucchero emesso nelle urine delle 24 ore dopo l'ingestione del farmaco.

Sono noti a tutti gli inconvenienti che sorgono dietro l'uso del cloralio; l'anemia e l'edema (Herget) della cute e degli organi interni (Pelman), i disturbi del ricambio dei tessuti (corpulenza, fame rilevante senza il senso di sazietà) (Krafft-Ebing), la morte per paralisi cardiaca (Jolly) ed il decubito. Soprattutto s'impone alla considerazione del medico l'indebolimento psichico per abuso prolungato di cloralio, la cloralomania o meglio il cloralismo. A me mancano numerose esperienze per affermare se si possa dare un'intossicazione cronica da dormiol; posso però assicurare che una malata ne adopera tre gm. al giorno da cinque mesi a questa parte, senza che in essa si riscontri alcun fenomeno subiettivo od obiettivo particolare.

Desidero richiamare l'attenzione sulla osservazione quattordici: si tratta di una ragazza epilettica in cui gli accessi convulsivi non si sono manifestati da quando è sottoposta all'azione del dormiol (tre gm. pro die, in una volta, alla sera da cinque mesi) che due sole volte ed in queste circostanze; dopo i primi 19 giorni, per dimenticanza della sorvegliante, la malata non prese il medicinale e al mattino seguente ebbe un attacco convulsivo violento: dopo altri 30 giorni il medicamento fu sospeso per una sera, ed al mattino seguente si ebbe anche un attacco. In questa osservazione a me sembra non potersi mettere in discussione un'influenza benefica del dormiol sulla sospensione degli attacchi convulsivi, sospensione che dura tuttora A me è mancato il tempo di istituire in proposito delle ricerche, che sarebbero giustificate dal risultato avuto in questo caso; non mi credo perciò autorizzato ad affermare che realmente il dormiol giovi nella epilessia: la sua probabile azione benefica si dovrebbe interpretare come una diminuzione della eccitabilità della corteccia cerebrale, tenuto conto della sua derivazione dal cloralio; e noi sappiamo che è proprio del cloralio abolire la eccitabilità delle zone corticali motrici (Unverricht).

Constatati tali risultati, a dir vero ottimi in confronto del cloralio, mi sono proposto di studiare l'azione dei due medicinali sul circolo sanguigno ed ho perciò istituito una doppia serie di ricerche: dapprima ho esaminato l'andamento della pressione sanguigna nell'uomo sottoposto all'azione del dormiol e del cloralio; in seguito ho voluto ricercare le modificazioni che i due medicinali inducono nel tracciato grafico del cuore di rana.

Per le indagini sulla pressione sanguigna dell'uomo mi sono servito dello sfigmomanometro Riva-Rocci, la cui utilità pratica è riconosciuta da valenti fisiologi (Luciani): le ricerche sono state fatte su persone sane e su malati di cuore e su colpiti da arterio-sclerosi: ho cercato di mettermi per quanto m'era possibile sempre nelle condizioni istesse d'esperimento: ho applicato l'apparecchio continuamente nel braccio sinistro; le esperienze sono state fatte sempre alla stessa ora (dalle 10 antim. in poi), alla distanza di due ore dalla colazione che era sempre uguale; il soggetto stava lungo sul letto.

Espongo i risultati di queste ricerche nelle seguenti tabelle:

I. — Alfredo D., *anni 20, imbecillità morale, cuore sano.*

	Cloralio (grammi 3)				Dormiol (grammi 3)		
	Pressione	Polso	Respiro		Pressione	Polso	Respiro
Cloralio grammi 3 per os.:				Dormiol grammi 3 per os.:			
Ore 10.00	14.50	75	24	Ore 10.00	14.50	73	24
» 10.15	13	70	20	» 10.15	14	70	24
» 10.30	12	65	20	» 10.30	14	70	24
» 10.45	12	65	17	» 10.45	13.50	69	23
» 11.00	12	60	19	» 11.00	14	70	22
» 11.15	11	58	19	» 11.15	13.50	68	22
» 11.30	10	58	17	» 11.30	14	70	22
» 11.45	11	55	15	» 11.45	14	68	22
» 12.00	11	54	17	» 12.00	14.50	70	22

II. — Giuseppe E., *anni 42, demenza paralitica, cuore sano.*

	Cloralio (grammi 3)				Dormiol (grammi 3)		
	Pressione	Polso	Respiro		Pressione	Polso	Respiro
Cloralio grammi 2 per os.:				Dormiol grammi 2 per os.:			
Ore 10.00	14	98	17	Ore 10.00	13.50	95	17
» 10.15	12	..	..	» 10.15	13	..	..
» 10.30	11	94	13	» 10.30	13	95	17
» 10.45	11	..	..	» 10.45	12.50	..	..
» 11.00	10	..	..	» 11.00	12.50	90	16
» 11.15	10	85	13	» 11.15	12	..	..
» 11.30	10	..	..	» 11.30	11.50	.	..
» 11.45	10	83	13	» 11.45	12	89	16
» 12.00	10.50	..	..	» 12.00	12	..	..

III. — Giuseppe G., *anni 62, demenza arteriosclerotica, grave arterio-sclerosi diffusa.*

	Cloralio (grammi 3)				Dormiol (grammi 3)		
	Pressione	Polso	Respiro		Pressione	Polso	Respiro
Cloralio grammi 3 per os.:				Dormiol grammi 3 per os.:			
Ore 10.00	19	..	..	Ore 10.00	19	..	.
» 10.15	17	..	..	» 10.15	18.50	..	..
» 10.30	16	..	..	» 10.30	19	..	..
» 10.45	16	..	.	» 10.45	19	..	..
» 11.00	18.50	..	..	» 11.00	18.50	..	..
» 11.15	15	..	..	» 11.15	18	..	..
» 11.30	16	..	..	» 11.30	18	..	..
» 11.45	15	..	..	» 11.45	18.50	..	..
» 12.00	14	..	..	» 12.00	17.50	..	..

IV. — Ernesto E., *anni 59, emiparesi destra, grave arterio-sclerosi diffusa.*

	Cloralio (grammi 3)				Dormiol (grammi 3)		
	Pressione	Polso	Respiro		Pressione	Polso	Respiro
Cloralio grammi 3 per os.:				Dormiol grammi 3 per os.:			
Ore 10.00	18.50	77	18	Ore 10.00	19.50	78	18
» 10.15	15	..	..	» 10.15	19	..	..
» 10.30	13	65	13	» 10.30	18.60	72	16
» 10.45	14.50	..	..	» 10.45	18.20	..	..
» 11.00	15	..	..	» 11.00	18	..	..
» 11.15	14.50	..	..	» 11.15	17.60	..	..
» 11.30	15	60	12	» 11.30	17	70	16
» 11.45	14.50	..	..	» 11.45	17.50	..	..
» 12.00	14.50	59	12	» 12.00	17.50	70	15

V. — Giulia C., *anni 45, arterio-sclerosi generale, accessi di angina pectoris, lesione composta della mitrale.*

	Cloralio (grammi 3)			Dormiol (grammi 3)	Dormiol (grammi 3)		
	Pressione	Polso	Respiro		Pressione	Polso	Respiro
Cloralio grammi 3 per os.:				Dormiol grammi 3 per os.:			
Ore 10.00	16.50	76	..	Ore 10.00	16.50	74	..
» 10.15	16	75	..	» 10.15	16.50	74	..
» 10.30	14	65	..	» 10.30	16	70	..
» 10.45	11	65 (Vertigini)	..	» 10.45	16	70	..
» 11.00	14	Polso aritmico irregolare	..	» 11.00	16	Si mantiene forte fino alla fine: mai vertigini	..
» 11.15	10	Vertigini	..	» 11.15	16	..	..
» 11.30	10	Id.	..	» 11.30	16	..	..
» 11.45	11	Id.	..	» 11.45	16	..	..
» 12.00	11	Id.	..	» 12.00	16	..	..

Le mie ricerche sulla pressione sanguigna sono state adunque praticate in persone che si trovavano in sane condizioni di circolo (esperienza 1), in un paralitico senza alcuna lesione valvolare (esperienza 2) ed in casi di arterio sclerosi diffusa (esperienze 3, 4, 5).

Soprattutto importanti sono queste ultime esperienze; in una si tratta di un demente per arteriosclerosi a 62 anni (esperienza 3), in un'altra vi è emiparesi destra (esperienza 4), nell'ultima si tratta di una lesione composta della mitrale con accessi di angina pectoris. Tanto nei sani di circolo, quanto nei malati di cuore, gli effetti del cloralio non tardano a manifestarsi immediatamente: la pressione si abbassa di 2, 3, 4, perfino di 5 gradi, e durante l'azione del medicinale si notano quasi sempre oscillazioni brusche nel grado della pressione; mentre col dormiol tutto ciò non si verifica: due, tre ore dopo l'ingestione del farmaco la pressione è sempre uguale, o tutto al più oscilla intorno alla diminuzione di un grado, raramente di 2 gradi. Il polso e il respiro vanno di pari passo colla pressione.

Nella donna arteriosclerotica, affetta da vizio composto della mitrale con accessi d'angina pectoris, dietro l'uso del cloralio si manifestano vertigini, il polso è aritmico; dopo l'ingestione di dormiol il polso si mantiene buono e forte, durante il periodo d'osservazione (3 ore) non oscilla che di quattro pulsazioni (70-74).

Da questo modo differente di comportarsi del cloralio e del dormiol rispetto alla pressione sanguigna dipende la loro differente azione ipnotica: il cloralio produce una diminuzione considerevole del tono vasale generale, la quale deve influire necessariamente sulla pressione sanguigna, come risulta dalle ricerche di Rokitanski, Heidenhein, Mosso, Giannelli: l'azione di questo medicamento si esplica direttamente sugli elementi contrattili dei vasi istessi, tanto che il Mosso considera il cloralio con maggior diritto un veleno dei vasi che un veleno del cuore. Il cloralio perciò non è un mezzo innocente, anzi esso è pericoloso sopratutto in quei casi in cui vi è tendenza alle paralisi vasali, specialmente nel territorio del simpatico cervicale, sul quale ha rivolto l'attenzione in modo particolare lo Schüle.

È noto per esperienza che nei deliranti l'azione del cloralio spesso manca d'effetto; l'insonnia si mantiene ribelle, e continuando nella somministrazione del medicamento, aumenta l'agitazione psicomotrice; allora le dosi ripetute non giovano a nulla, anzi possono riuscire pericolose: e noi ne abbiamo un esempio nelle osservazioni cliniche 7 ed 11. In tali contingenze a noi è riuscito produrre il sonno sostituendo al cloralio il dormiol, fatto che può trovare la sua spiegazione nel differente modo di comportarsi della pressione arteriosa rispetto ai due medicinali suddetti.

Ma quello che distingue soprattutto l'azione del cloralio da quella del dormiol, non è tanto la maggiore diminuzione della pressione sanguigna, quanto le notevoli e brusche oscillazioni di essa, che non si osservano mai sotto l'influenza del dormiol; e sono queste oscillazioni brusche che rendono veramente pericoloso l'uso del cloralio nei casi in cui le pareti vasali hanno perduto più o meno la loro elasticità, in seguito a processi morbosi che si sono svolti a carico delle loro pareti, trovandosi allora le condizioni più favorevoli per la produzione di gravi ed irreparabili accidenti.

Queste notevoli oscillazioni brusche nella pressione arteriosa dipendono dall'incostante azione che il cloralio esercita sul circolo, come è stato messo in rilievo da diversi esperimentatori, mentre il dormiol deve la sua preferenza ed efficacia all'essere privo di una tale azione eminentemente dannosa.

Per istudiare le modificazioni che i due medicinali inducono direttamente sul cuore ho eseguito le mie ricerche sulle rane, scelte appositamente della stessa grandezza e dello stesso peso per rendere le esperienze comparabili. Dapprima ho distrutto alla rana il midollo spinale, per impedire che coi suoi movimenti disturbasse l'andamento delle ricerche. Messo allo scoperto il cuore, e legato con un filo di seta sottilissimo l'epicardio, in corrispondenza della punta del cuore, alla leva scrivente, secondo il metodo Ducceschi, professore nel laboratorio di fisiologia nella R. Università di Roma, ho raccolto le pulsazioni cardiache sulla carta affumicata di un cilindro di Baltzer, animato da un movimento uniforme. Ho iniettata in seguito sotto la pelle, in corrispondenza della coscia sinistra una soluzione del medicinale prima stabilita: l'andamento delle esperienze è indicato nelle seguenti tabelle, le cui lettere maiuscole corrispondono ai relativi cardiogrammi delle grafiche, distinti coi nomi dormiol e cloralio:

TABELLA *A*.

(*Soluzione di Dormiol all'1 °/₀*).

H. 3. 20, metto il cuore allo scoperto.
» 3. 25, tracciato *A*, altezza 25 mm. (vedi grafica 1ª).
» 3.30, tracciato *B*, altezza 25 mm. (vedi grafica 1ª).
» 3. 32, inietto $^5/_{10}$ di milligrammo.
» 3. 34, tracciato *C*, altezza 24 mm. (vedi grafica 2ª).
» 3. 36, inietto altri $^5/_{10}$ di milligrammo.
» 3. 38, tracciato *D*.
» 3. 40, inietto per la 3ª volta $^5/_{10}$ di milligrammo.
» 3. 45, tracciato *E*.
» 3. 46, inietto 1 milligr.
» 3. 50, tracciato *F*, altezza 21 mm. (vedi grafica 3ª).
» 3. 52, inietto 2 milligr.
» 3. 57, tracciato *G*.
» 4, inietto 2 milligr.
» 4. 3, tracciato *H*.
» 4. 6, inietto 2 milligr.
» 4. 10, tracciato *I*.
» 4. 15, tracciato *L*, altezza 10 mm. (vedi grafica 4ª).

TABELLA *B*.

(*Soluzione di Cloralio all'1 °/₀*).

H. 4. 5, metto il cuore allo scoperto.
» 4.10, tracciato *A*, altezza 25 mm. (vedi grafica 1ª).
» 4. 15, tracciato *B*, altezza 25 mm. (vedi grafica 1ª).
» 4. 17, inietto $^5/_{10}$ di milligr.
» 4. 19, tracciato *C*, altezza 18 mm. (vedi grafica 2ª).
» 4 21, inietto altri $^5/_{10}$ di milligr.
» 4. 23, tracciato *D*.
» 4. 25, inietto per la 3ª volta $^5/_{10}$ di milligr.
» 4. 30, tracciato *E*.
» 4. 31, inietto 1 milligr.
» 4. 35, tracciato *F*, altezza 16 mm. (vedi grafica 3ª).
» 4. 37, inietto 2 milligr.
» 4. 42, tracciato *G*.
» 4. 45, inietto 2 milligr.
» 4. 48, tracciato *H*.
» 4. 51, inietto 2 milligr.
» 4. 55, tracciato *I*.
» 5, tracciato *L*, altezza 5 mm. (vedi grafica 4ª).

Dai singoli cardiogrammi, che pel modo come sono state condotte le esperienze, sono rispettivamente paragonabili, risulta che l'energia delle contrazioni cardiache diminuisce molto di più per opera del cloralio che per azione del dormiol, e tale effetto si può constatare già due minuti dopo l'iniezione ipodermica, dove l'altezza della curva cardiaca pel cloralio è di circa 15 mm., mentre

per il dormiol è di circa 23 mm. La differenza continua e si mantiene sempre rilevante anche dopo 55 minuti, quando si erano iniettati rispettivamente milligrammi 8 $^1/_2$ sotto la pelle della coscia; difatti nel tracciato *L*, l'altezza del cardiogramma pel cloralio è di 5 mm. e per il dormiol è di 10 mm.

L'esame accurato delle grafiche mostra poi un'altra particolarità veramente interessante: in tutti i tracciati raccolti sotto l'azione del dormiol la parte dovuta alla contrazione delle orecchiette si mantiene sempre ben visibile da quelle dipendenti dalla contrazione ventricolare, anzi la prima subisce costantemente un aumento sensibile: nei tracciati raccolti invece sotto l'azione del cloralio tale differenza scomparisce già due minuti dopo l'iniezione del medicamento, rendendosi uniforme la parte ascendente della grafica.

Questo modo differente di comportarsi del cloralio e del dormiol rispetto al cuore, concorre certamente a determinare il diverso andamento della pressione arteriosa a seconda che si adoperi un medicinale o l'altro, e cioè l'abbassamento rilevante della pressione del 1° caso, mentre nel 2°, per opera del dormiol, essa di poco o di nulla si abbassa.

* * *

Dalle mie ricerche cliniche e sperimentali mi sembra di poter concludere:

1° Il dormiol è un ipnotico che merita di esser tenuto in considerazione dagli alienisti; il suo effetto benefico spesso si può manifestare anche in quei casi in cui falliscono gli altri medicamenti (sulfonal, hedonal, ecc.).

2° Il dormiol può per la sua azione paragonarsi al cloralio, senza però averne le conseguenze disastrose: è perciò sopratutto indicato nei casi in cui il circolo è in qualche modo turbato vuoi da alterazioni delle pareti vasali, vuoi da lesioni valvolari.

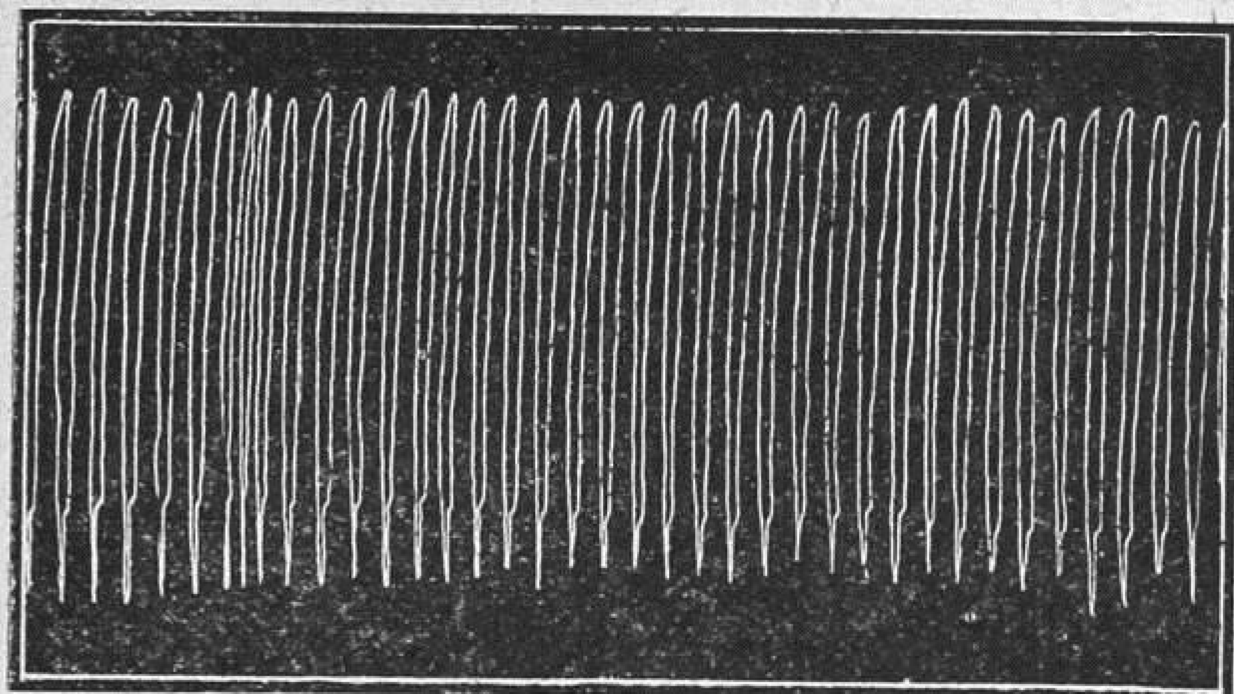
3° L'uso prolungato del dormiol non sembra determinare assuefazione al medicamento, od effetti dannosi come avviene per il cloralio (cloralismo).

4° Non è improbabile che il dormiol diminuisca la frequenza degli attacchi epilettici.

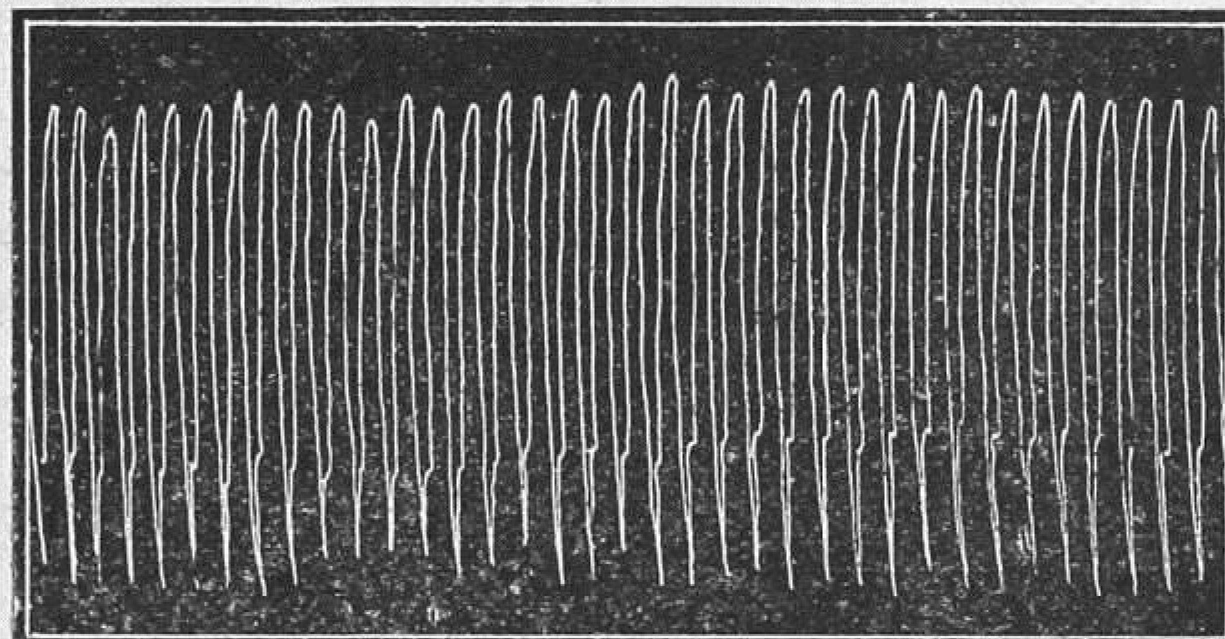
Roma, giugno 1901.

Tabella *A*.

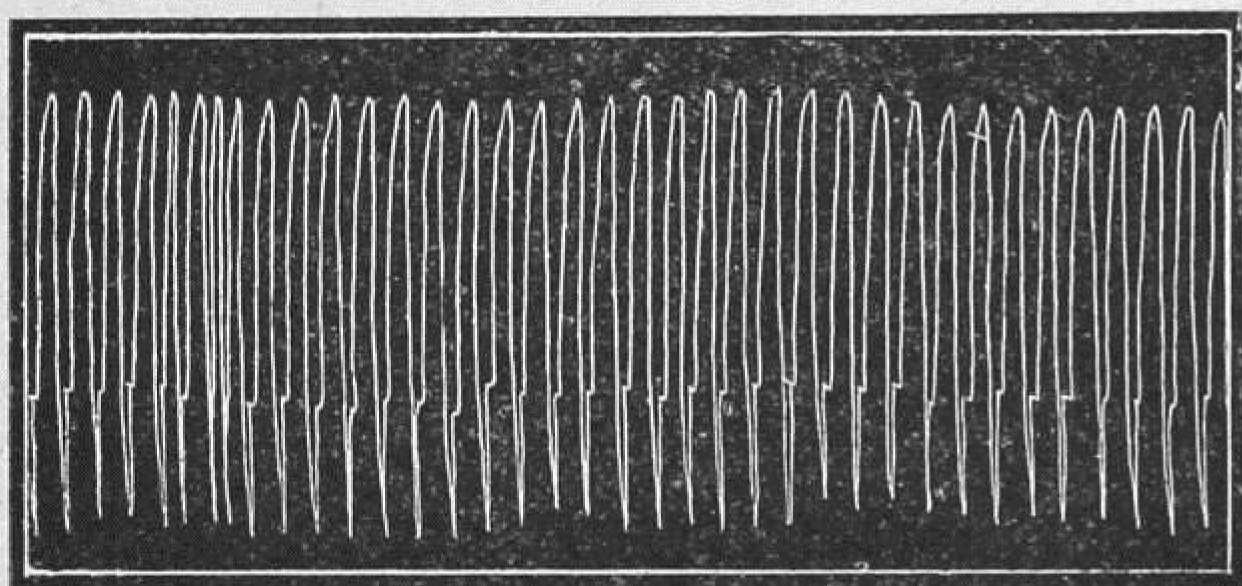
Grafica 1ª.



Grafica 2ª.



Grafica 3ª.



Grafica 4ª.

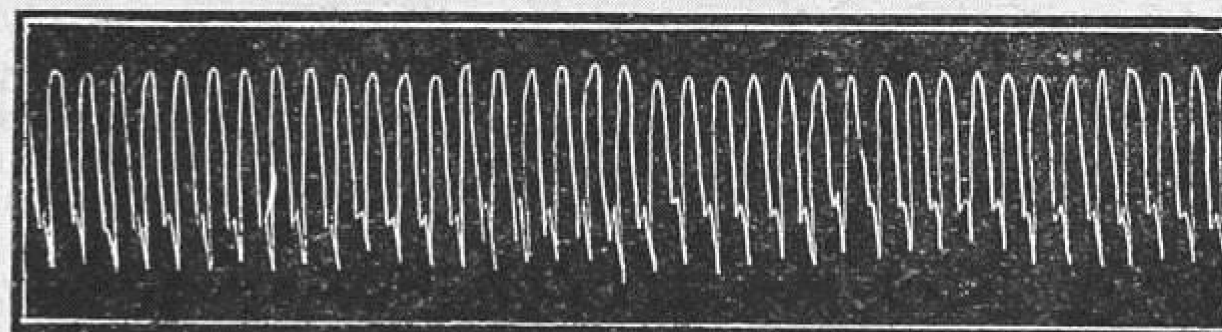
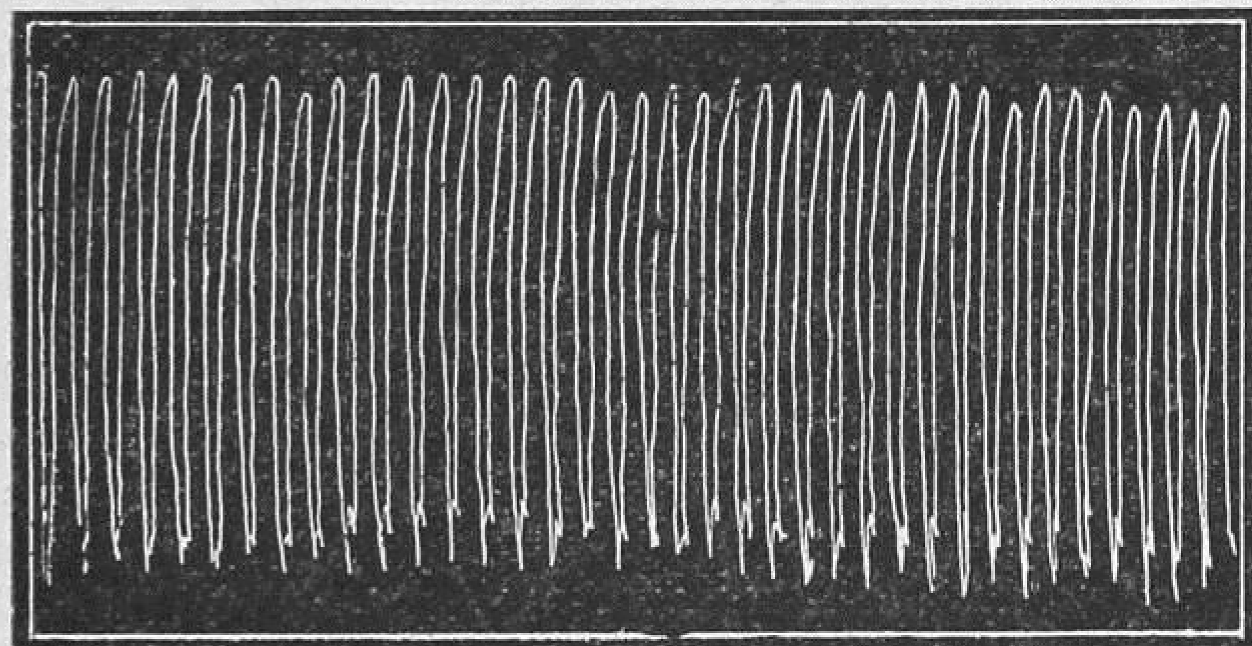
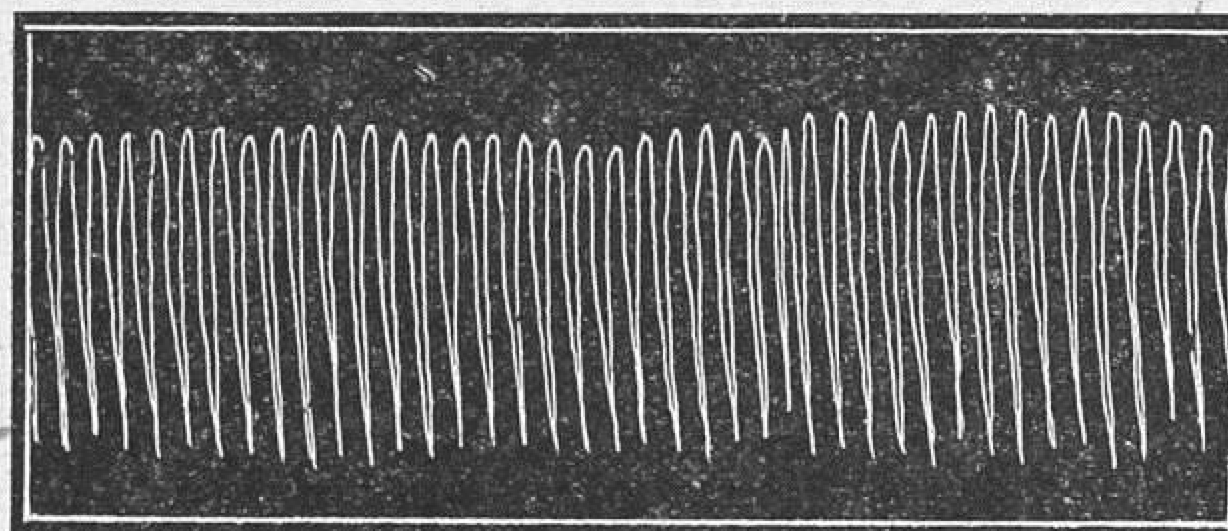


Tabella *B*.

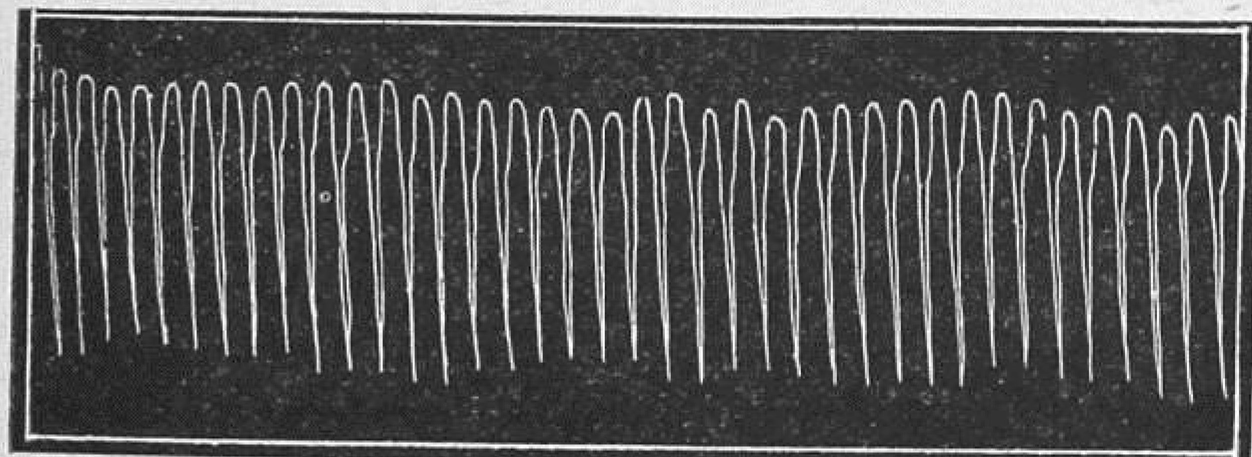
Grafica 1ª.



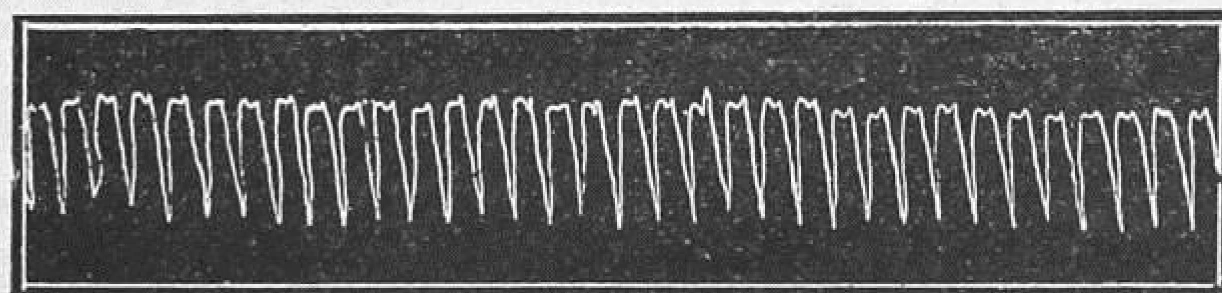
Grafica 2ª.



Grafica 3ª.



Grafica 4ª.



LETTERATURA.

BINZ. *Lezioni di farmacologia sperimentale*. Traduzione italiana, Napoli, 1888.

FASANO. *Il dormiol nell'odierna terapia*. Archivio internaz. di Med. e di Chir., anno XVI, fasc. 10, 1900.

FRIESER. *Die arzneilichen Schlafmitteln in der ärztlichen Verordnung unter besonderer Berücksichtigung des neuen Dormiol*, 1900.

FUCHS. Zeitschrift für angew. Chem., 1899, n. 49.

FUCHS und KOCH. Munchen. med. Wochenschr., 1898, n. 37.

GIANNELLI. *Sull'azione di alcune sostanze medicamentose nel circolo cerebrale*. Annali di Neurologia, anno XIV, fascic. I-II.

HEIDENHEIN. Archiv für die gesammt. Physiologie, 1871.

VON KETLY. *Klinische Erfahrungen über Dormiol*. Therapie der Gegenwart, 1900.

KÖNIGSHOFER. Die ophtalmologische Klinik, 1900, n. 9.

MELTZER. Deutsche med. Wochenschr., 1899, n. 19.

MOIR. *Dormiol bei Schlaflosigkeit*, 1900.

MOSSO. *Sulla circolazione del sangue nel cervello dell'uomo*. Reale Accademia dei Lincei, anno CCLXXII, 1880, Roma.

PETERS. *Ueber die Wirkung des Dormiols eines neuen Schlafmittels*. Munchen. medizin. Wochenschrift, n. 15, 1900.

POLLITZ. *Ueber den Werth des Schlafmittels Dormiol*. Allgem. Zeitschrift für Psych., 1900.

SCHULTZE. *Dormiol*. Neurologisches Centralblatt, 1900, n. 6.

ID. Vortrag in der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur. und Heilkunde am 14 Februar 1900.

VENANZIO. *L'idrato di cloralio e le sue applicazioni nelle malattie nervose e mentali*. Archivio italiano per le malattie nerv. e ment., 1889.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

Anno IX. Roma, febbraio 1902 Vol. IX-M. (fasc. 3).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

A proposito della dottrina della tubercolosi

del Prof. A. DE GIOVANNI.

Fin da quando si veniva proponendo la dottrina parassitaria per interpretare la genesi della tubercolosi, io mi sono espresso colle riserve, che la esperienza clinica ed il ragionamento scientifico mi consigliavano.

Per non disturbare il lettore con citazioni che mi riguardano, farò seguire in coda alla presente memoria l'elenco delle mie pubblicazioni in argomento.

Non ho mai messo in discussione il reperto dei bacilli di Koch, ma ho sempre dubitato dell'assolutismo col quale, messe da parte tante nozionis anzionate dal verdetto magistrale della esperienza clinica, si veniva proclamando, come la ricerca batteriologica avesse finalmente scoperto la chiave per penetrare nell'intimo del processo morboso e nel segreto della sua cura.

Non ho mai messi in dubbio i risultati sperimentali, che da tutte le parti si venivano raccogliendo in nome dei principii scientifici inconfutabili, secondo cui devono essere condotte le osservazioni cliniche e quelle del laboratorio, ho sempre sostenuto, che il risultato sperimentale non poteva essere sostituito al risultato clinico.

La ragione di ciò è della massima evidenza se si riflette, che l'organismo degli animali inferiori e sopra tutti quello degli animali prescelti per lo sperimento, non può assolutamente essere identificato a quello dell'uomo.

Io ammettevo ed ammetto, che la patologia sperimentale può solo illustrarci quei particolari del processo morboso, nei quali si vedono in atto, nell'uomo e nell'animale, i medesimi, identici momenti biologici. Chi appena si addentra nei teoremi della moderna morfologia, comprende la ragione clinica, la quale da tutti i tempi aveva intuito la legge generale della organizzazione degli esseri ed era assorta al concepimento, dirò così, di una specie di « aristocrazia organica umana »; vaneggiamento di un tempo, nel quale però era in embrione un concetto emi-

nentemente naturalistico, vero, dimostrato dalla scienza moderna e che dai biologi moderni doveva essere rivelato e messo nella maggiore evidenza. Invece la storia contemporanea insegna come andasse misconosciuto il *vero*, fra le infelici formole del « vieto empirismo ».

Quando si sparse la fama della prodigiosa linfa antitubercolare, mi accinsi alle mie esperienze terapeutiche, dalle quali attendevo la prova delle nuove dottrine, o la conferma dei dubbi da me concepiti e sollevati.

Pubblicai i miei risultati terapeutici colle considerazioni che i fatti osservati e le mie convinzioni scientifiche mi hanno suggerito e mi trovai contro la generale opinione, che la linfa di Koch fosse lo specifico necessario contro la tubercolosi e contro la opinione di pochi, che pur diffidando della teoria, speravano in una trovata empirica. Tutti ricordano l'esodo di medici ed ammalati, che si volgevano a Berlino come mussulmani alla Mecca.

I miei risultati terapeutici non corrispondevano affatto con quelli che si mandavano a stampa a Berlino e da quanti si erano entusiasmati all'idea di una scoperta tanto geniale. Oggi sono spenti quegli entusiasmi anche in quelli stessi che hanno scritte storie cliniche, leggendo le quali io traeva motivo per mettere in quarantena fatti ed apprezzamenti.

Mi sono sempre studiato di dimostrare, che gli organismi che vengono presi dalla tubercolosi, presentano una *speciale predisposizione*. Per convincere possibilmente coloro che della disposizione facevano solo un ricordo storico, o negandola, o dicendo non essere che un nome atto a coprire la nostra ignoranza, ho sempre insistito a dire, come colla scienza moderna si dovesse comprendere la disposizione morbosa; ne ho segnalati i caratteri, gli attributi morfologici, confermando un fatto della esperienza clinica inconfutabile, che è il rapporto intimo che passa tra ciò che fu detto e deve ancora dirsi « linfatismo » e tubercolosi, riconoscendo le differenze che passano tra il quadro clinico della scrofolosi e della tubercolosi, essendo quella da considerarsi il terreno più disponente per questa. Il bacillo di Koch, io diceva, non è tutta la tubercolosi.

Sostenni sempre che questo processo morboso non attacca che gli organismi linfatici ed attacca quelle parti dell'organismo che si manifestano con attributi morfologici, che costituiscono necessariamente carattere, proprietà linfatiche.

Sostenni che le varietà cliniche del processo morboso stanno in rapporto colle varietà della combinazione morfologica individuale; e sostenni che la cura della tubercolosi dovrebbe essere preventiva e che i casi di tubercolosi utilmente trattabili portano con se le speciali indicazioni che sono inerenti agli errori di evoluzione organica, non che dalla vigente sintomatologia.

Alle varie pubblicazioni che ho fatto in argomento non ho mai avuto l'onore di vedere mossa apertamente una critica qualunque; ma pareva che la mia voce fosse quella del *clamantis in deserto*; e per una successione non breve di anni io mi sono sentito quasi solo sulla via che scienza ed esperienza mi avevano additata come la migliore.

È vero, qualche patologo ragionando della tubercolosi, dopo avere sciorinata la teoria parassitaria sulla tubercolosi, ha creduto accennare alla predisposizione;

ma non era e non è il caso di arrestarsi a fare questa semplice dichiarazione, perchè di fronte al determinismo delle esperienze del laboratorio, è necessario dire in che consista questa predisposizione; e ciò costituisce la base delle mie ricerche, alle quali ho potuto dare il maggiore controllo, sì che oggi, riprendendo a ragionare della turbercolosi, io credo di poter dire molte cose, che sembreranno nuove, mentre le sono da me dette e ridette da vari anni.

È quindi naturale che se oggi viene in mezzo a fare qualche critica della dottrina bacillare della tubercolosi per dimostrarne la insufficienza — non dico la insussistenza — se oggi, ripeto, viene in mezzo qualche patologo a dirci che è necessario che si prenda in considerazione la *individuale predisposizione* e si riconosca che a costituirla vale la organizzazione, nella quale vi abbia predominio di linfatismo, io venga a dichiarare, che tutte le opposizioni, le quali vennero a me fatte, da coloro ai quali piacque accettare la teoria perchè figlia della patologia sperimentale, sono prive di fondamento scientifico; e che se vi è ragione storica per registrare la critica alla patologia sperimentale nella questione della dottrina della tubercolosi, questa deve farsi risalire *a quando io cominciai a dimostrare la speciale morfologia dei predestinati alla tubercolosi; a dichiarare insufficiente la teoria bacillare ed a dimostrare che questa malattia deve essere prevenuta con opportuni mezzi di igiene e di terapeutica.*

Questi concetti che la esperienza clinica e la scienza, secondo la quale io interpretavo i fatti della clinica medesima, mi fecero proporre fin dal 1881 alla *prima riunione degli igienisti italiani in Milano* la necessità di provvedere alla profilassi della tubercolosi mediante opportune istituzioni nelle quali si dovesse esercitare la necessaria educazione fisica per redimere i predisposti alla malattia; e se malgrado il voto di un Congresso la proposta non venne debitamente accolta ed invece è stata seguita dai Congressi stranieri che portarono poi alla propaganda ed alla istituzione dei sanatori, per debito di giustizia deve essere riconosciuto che fra di noi, in Italia, è sorta la iniziativa di quel movimento umanitario che si è poi pronunciato come *lotta contro la tubercolosi.*

Da tre anni fra di noi si diede l'allarme contro questo flagello sociale e si fa la propaganda per la istituzione dei sanatori Ma per la verità deve essere detto, che in tutte le conferenze che io ho tenuto in vari luoghi, ho sempre dichiarato, che il sanatorio popolare, del quale dovevamo noi principalmente occuparci, non aveva nulla a che fare coi sanatori di speculazione, dei quali si propagavano le notizie ed i miracoli; e che noi dovevamo studiare un tipo di sanatorio nel quale fosse possibile la realizzazione del duplice scopo profilattico e curativo, nel quale si potessero in tempo raccogliere i predisposti alla tubercolosi, non che quelli che ne fossero affetti dalle forme ancora incipienti, perchè io non potevo e non posso ammettere, che l'importanza del prevenire sia da meno di quella del curare la tubercolosi; tanto dal lato umanitario e sociale, quanto dal lato scientifico. Ed altre cose io sostenni e divulgai, che qui non è luogo di ricordare. Ma le cose che qui appena rammento le ho fatte di pubblica ragione anche in scritti popolari, che hanno avuto la maggior diffusione, non che l'onore di varie recensioni sui giornali politici e medici.

Di quanto venni ora esponendo ho letto una succinta relazione al Congresso per la tubercolosi che si tenne l'anno scorso a Napoli, ragionando della *scelta dei predisposti alla tubercolosi*. Ma a dire il vero, sebbene non abbia mai sentito prima una confutazione alle idee, ai principii, alla dottrina che venni professando solo in mezzo a tanti entusiasti quanto convinti della dominante teoria, e non abbia raccolto cenni espliciti di adesione in ultimo, pure mi sono accorto che la mia voce non si perdeva sempre nel deserto, per quanto l'igiene e la terapeutica procedessero ad uniformarsi alla vigente teoria, malgrado le continue confutazioni sollevate dalla vecchia e nuova esperienza clinica da ogni teoria disimpegnata.

Ho sempre fatto uno studio speciale assiduo della *predisposizione* ed ho sostenuto, che questa è data dal predominio del linfatismo nella compage degli organi che diventano poi sede della affezione: ed ho tratto dallo studio morfologico del corpo umano i dati per riconoscere la predisposizione, quello che io dissi la *formola* per la conoscenza della *individualità*; e di fronte alla importanza scientifica e pratica del riconoscere la costituzione individuale, ho criticato quello che veniva dato come processo per la diagnosi precoce della tubercolosi, sostenendo, che la medicina preventiva - da invocarsi sopratutto per la cura della tubercolosi - ha la sua principale ragione di essere nella conoscenza del sustrato della disposizione individuale.

Io non ho mai accettato ad occhi chiusi la dottrina della contagiosità della tubercolosi quale si venne imponendo e divulgando, nè ho mai provato il più piccolo dubbio negando la necessità di fare bollire il latte vaccino, confortato da fatti e statistiche precedenti, a tutti note; e quanto ai casi che vennero a me fatti conoscere come esempi di contagio, io vi ho sempre riconosciuto il portato di due errori, di dottrina e di pratica: di dottrina, perchè in tutti questi casi si mancò di constatare la speciale predisposizione individuale secondo i criteri scientifici della organogenesi e della evoluzione degli organismi; di pratica, perchè per tal modo si ravvisava un esempio di contagiosità dove non erano che casuali coincidenze di circostanze morbose costituzionali con altre teoricamente date, ma non positivamente dimostrate per eziologiche; quindi non si aggiustava il precetto della cura alle fondamentali esigenze del processo morboso.

Nella cura della tubercolosi non ho mai fatto questione dell'uno o dell'altro rimedio antitubercolare, ma mi sono sempre attenuto a quel metodo terapeutico il quale mi veniva suggerito dalle condizioni morfologiche del paziente, non che dallo stato anatomico dell'organo ammalato; ed ho censurato il sistema della iperalimentazione; sostenni e sostengo che qualunque cura sistematica è condannata dalla scienza, è ripudiata dalle varietà fisiologiche e patologiche offerte dai singoli casi morbosi. Questo mi ha insegnato lo studio della predisposizione e delle predisposizioni. Il quale studio io tengo necessario per trattare scientificamente e praticamente tutti i lati della grave questione della tubercolosi.

Gli indizi anatomici e fisiologici che segue l'empirismo clinico per riconoscere la disposizione morbosa, non sono sufficienti; ma acquistano il massimo valore solo quando corredano l'esame morfologico. Molte volte si osserva che quegli

indizi acquistano o perdono di valore dal maggiore o dal minore concorso di alcuni dati morfologici. Ciò si dica del colore e della finezza della cute, del colore dei capelli, del volume delle glandole linfatiche, dello stato delle tonsille, della fosfaturia, della ricorrente albuminuria, della febbre, della neurastenia, ecc. Dato il fenomeno biologico delle necessarie correlazioni fisiologiche, specialmente negli organismi dei giovani, premessa pure la diagnosi generica di disposizione alla tubercolosi, il compito del clinico deve essere quello di una diagnosi più concreta. E questa non può scaturire se non dalla conoscenza dell'atteggiamento funzionale dei diversi apparati organici e dal procedere dei fenomeni di correlazione fisiologica, o di evoluzione dell'organismo.

Ciò premesso, voglio dire, che a qnesta rapsodica esposizione mi spinse il pensiero, che intorno alla dottrina della tubercolosi si avanzano lavori, i quali accennano a scoprire i lati deboli della teoria finora celebrata ed a rimettere in campo la importanza dello studio della predisposizione morbosa. Citerò fra i più recenti lavori che sono venuti a mia cognizione, i seguenti, che per il valore e la provenienza meritano speciale attenzione:

Ueber die Disposition zur Tuberkulose und deren Bekaempfung durch Sanatorien. Dr. S. von Unterberger. (Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstaettenwesen. Leipzig, 1901, B. 2. H. 1).

Weitere Pathogenetische Studien ueb. Schwindsucht u. Krebs u. einige andere Krankheiten. Dr. A. Riffel prakt Arzt, Prof. u. Lebrer in Karlsruhe, Frankfurt, 1901.

Entstehung u. Bekämpfung d. Lungentuberkoluse. Auf Grund ihrer in den deutschen Lungenheilstaetten angestellten Sammelforschung, von Dr. P. Jacob Oberarzt u. Privatdocent in Berlin u. Dr. G. Pannwitz, Oberarzt Generalsecretaer des deutschen Centralkomites f. Lungenheilstaetten. Leipzig, 1901.

Se non temessi di peccare di presunzione, direi che mi pare di avere inspirato il lavoro di Unterberger, sia per le riserve relative alla teoria del contagio, sia per i concetti relativi alla disposizione, sia per la importanza dall'A. riconosciuta ai tessuti linfatici, sia nei riguardi della funzione dei Sanatori; ma io dirò invece, che la critica severa e spassionata sui fatti della patologia sperimentale e della patologia clinica lo hanno indotto a discernere la ragione naturale dei medesimi, confortando i dubbi da altri prima di lui già messi in campo.

Riffel ha preso in esame la morbilità e gli stati morbosi che si verificarono nei discendenti di 46 famiglie, tutti appartenenti ad un paese dove non si diede esempio di emigrazioni, nè di immigrazioni per lunga serie di anni; così l'esame ha potuto abbracciare alcune generazioni di discendenti. Ma alla conclusione dice espressamente, che la causa principale della tisichezza devesi ricercare nella individuale disposizione . . . . . conseguentemente, primo ed importantissimo intento delle indagini della igiene è quello di prendere in considerazione gli individui e le famiglie per conoscere le condizioni per cui possono essere danneggiati dai bacilli, *perchè questi si trovano in organismi di uomini. che non ne vengono danneggiati.*

Se io non mi inganno, è fin dal 1881 che vo dicendo simili cose e che in-

sisto a proporre lo studio della individualità, seguendo i criteri della moderna scienza, per istituire la medicina preventiva contro la tubercolosi.

P. Jacob e Pannwitz hanno impreso a trattare e discutere tutte le questioni che si rannodano nel grave argomento della tubercolosi sui risultati delle statistiche tratte da 33 Sanatori di Germania mediante questionari a ciascuno espressamente proposti; così ebbero le più particolareggiate notizie intorno a 3295 individui affetti dalla tubercolosi polmonale. In questo primo volume che abbiamo sott'occhio vengono discusse le seguenti questioni: La eredità e la disposizione nei loro rapporti colla tubercolosi polmonale; le relazioni che passano fra scrofolosi e tubercolosi; la tubercolosi umana da alimentazione contenente bacillo tubercolare; la origine e la trasmissione della tubercolosi polmonale in locali chiusi con aria confinata; il matrimonio la gravidanza e la tubercolosi polmonale; i rapporti fra tubercolosi ed altre malattie; la influenza dei traumi sulla origine della tubercolosi polmonale; altre cause per la tubercolosi polmonale.

Gli Autori si dimostrano forniti della più ampia e sicura conoscenza della materia e rispetto alle teorie dominanti sono ortodossi coscienziosi e severi.

A tutto rigore, secondo il mio modesto pensiero, il metodo che hanno creduto di seguire per procurarsi i criteri necessari alla discussione, non è sicuro nè esatto, quale a tutta prima apparirebbe. Statistiche raccolte per mezzo di questionari, dove vengono deposte informazioni intorno a fatti che occorre siano bene appurati dalla critica per essere con piena confidenza accolti, mentre sono asseriti da chi non è osservatore educato, o non comprende la importanza della domanda e della risposta, non mi sembrano di un valore indiscutibile. Gli Autori si accinsero al lavoro certo preoccupati dalle teorie che professano e delle quali si vede quanto desiosi di trovare la conferma e la sanzione. Ciò nulla meno i fatti son fatti e quelli che possono acquistare valore scientifico, anche se grossolani e della più volgare esperienza, si sono imposti anche ai nostri Autori. I quali vengono a conclusioni perfettamente conformi a quanto io ho modestamente professato, sulla verità dei fatti che hanno persuasi gli Autori medesimi, ma che preesistevano nel libro della esperienza clinica e che per me acquistarono valore altamente scientifico, messi in rapporto colle leggi della evoluzione degli organismi.

Ecco che cosa dicono gli Autori che ci stanno innanzi: *Solo in assai rari casi* (*sehr seltenen Fallen*) *può essere sostenuta la teoria dei rigidi contagionisti, che il solo bacillo tubercolare, senza altra causa, renda necessaria la malattia. Perchè le colonie del bacillo possano crearsi e svilupparsi, si richiedono altre proprietà del corpo umano (sensibilità, recettività, disposizione). Nell'organismo per ragioni ereditarie od acquisite fatto debole, si manifesta la forma morbosa della « generale scrofolosi » che è il terreno fecondo per lo sviluppo del bacillo tubercolare.*

Non ho lo scopo di fare una critica nè agli Autori e nemmeno alle singole teorie che si professano per la interpretazione di tutti i fenomeni della tubercolosi nell'individuo e nella società, ma di registrare solo quello che nelle ultime evoluzioni del pensiero comparisce di nuovo a mia confutazione, oppure a mia

conferma E lascerò da parte ciò che si attiene al mio interesse morale e dirò che quanto ho riferito va tutto a conferma di quanto aveva raccolto la clinica esperienza e tutto questo viene splendidamente illustrato dalla storia naturale - dalla morfologia del corpo umano - dalle leggi della evoluzione del corpo umano. Tutto questo si doveva interrogare prima di fare un passo nel campo più astruso della biologia clinica; perchè tutto questo aveva affermata la esistenza di speciale disposizione morbosa per la malattia ed aveva affermato, che col volgere degli anni la disposizione morbosa poteva modificarsi ed aveva riconosciuto i rapporti fra scrofolosi e tubercolosi, fra tubercolosi ed altri stati morbosi generali dell'organismo.

È mio pensiero, che quanto di assolutamente vero è stato raccolto dalla esperienza clinica, viene e verrà confermato dai fatti e dagli assiomi della scienza moderna.

E qui per scienza non si deve intendere quella che con indirizzo unilaterale viene coltivando lo specialista per uno o per un altro ramo di ricerche; ma si deve intendere la storia naturale, che comprende le leggi generali, alle quali devono subordinarsi quei fatti che dissi assolutamente veri della antica esperienza, come quelli che la moderna analisi va raccogliendo. Ebbene, se coordinando i grandi e veri portati della esperienza clinica, non che quelli che una ricerca unilaterale viene raccogliendo, io trovo il disaccordo, concludo, che i nuovi fatti di ricerca unilaterale devono attendere di essere collocati nella serie alla quale naturalmente appartengono, e non possono sostituirsi a quelli già consacrati dalla antica e quotidiana esperienza clinica.

Parve ad alcuni che questo significasse amore per l'antico e non per il vero. Ma questa è frase polemica colla quale si mira con una specie di giudizio sommario e fare danno a persone; non è affermazione ponderata e serena. Tant' è, se gli egregi colleghi di Germania, dei quali ho citato i recenti lavori, vorranno approfondire la conoscenza di ciò che essi hanno nuovamente riconosciuto, la « organica disposizione morbosa per acquistare il concetto veramente scientifico e comprendere il nesso biologico tra fisiologia e patologia degli organismi, dovranno affidarsi all'indirizzo della moderna morfologia, aggirarsi tra i fatti della organizzazione del corpo umano a coi lumi della anatomia comparata, della embriologia, e colla guida delle leggi dell'evoluzione e dell'adattamento ad ogni pie' sospinto rigorosamente applicandole, dovranno discernere le molte anomalie di sviluppo possibili nel corpo umano e nelle sue parti, per apprezzare *come*, *dove*, *quanto di disposizione morbosa* esista in ogni caso concreto.

Questo è indirizzo naturalistico applicato alla patologia clinica, non amore dell'antico; e sopra questo indirizzo verrà indubbiamente la fisiologia, la patologia e la medicina preventiva; sopra questo indirizzo i miei egregi colleghi largamente interpretandolo colla più severa critica, raccoglieranno messe preziosa ed abbondante.

Se dalla natura dei fatti, se per la logica applicazione di questi usciranno con qualche conclusione, o sentenza, che ricorda dell'antico, non per questo sarà meno vero il portato delle loro fatiche scientifiche. Non poche cose condan-

nate e fatte obliare, dalle più recenti indagini, vengono richiamate a vita e rimesse in onore da altre che succedono (1).

---

(1) Un mio collega ed amico mentre un giorno stavo seco lui discutendo sulla per me irrazionale applicazione della linfa di Koch contro la tubercolosi, uscì a dirmi in guisa di amichevole raccomandazione, che avrei dovuto accettare io pure quello che veniva accettato dal consenso generale, per non parere avversario alle cose moderne; ed un'altra volta, dietro insinuazione, sempre amichevole, bene si intende, di altri in autorevolezza maggiore, mi fece comprendere che ogni volta che io ho da prendere le parola nei nostri congressi, sarebbe bene che lasciassi un po' da parte « la morfologia ». Io risposi che la critica è un istrumento scientifico di primo ordine, sia quando si deve osservare, sia quando si deve apprezzare il fatto scientifico; che avevo ricevuto quest'istrumento dalla scuola sperimentale di Galileo, come la dottrina della morfologia da un tantino di conoscenza di storia naturale. O voi che vi battezzate i biologi per eccellenza, potete disapprovarmi? Mio caro, il tutto è composto delle sue parti, delle quali nessuna deve mancare; ebbene in mezzo a quelli che fanno delle osservazioni in un senso, non può esservi chi fa delle osservazioni in un altro senso, finchè non sia pienamente illustrato l'argomento posto allo studio? Se si esclude questo, addio libero esame; torniamo sotto la tirannia dell'autorità e delle scuole. E veramente così stanno le cose: O da destra, o da sinistra, dall'alto o dal basso si fa sempre sentire la imposizione, o la insinuazione, che tende a raccogliere proseliti, non liberi pensatori. E sono coloro che non sanno camminare colle proprie gambe che si acconciano alla imposizione e cedono alle insinuazioni, facendosi fieri e peggio verso chi non ascolta altro che la ragione naturale dei fatti.

È poi singolare un altro fatto: quando gli eventi portano il disastro di una teoria, o di qualche pratica medica, che tu hai avuto la fortuna di riconoscere prima degli altri inesatta, o falsa, od infondata, proprio quelli che ne furono i propagatori, i più caldi sostenitori, si danno l'aria di esserti maestri. Se ti rifai a discorrere di quelle cose ti chiudono la bocca concludendo « Già, già, questo si è sempre ammesso ». Comincia a farsi sentire la grave sentenza a proposito della disposizione alla tubercolosi, ma non si sogna nemmeno di tentarne, o ricondurne lo studio scientifico!... Si confonde, come si vede, il fatto della antica esperienza colla sua interpretazione, secondo la scienza moderna, proprio secondo la morfologia. Si riparla di disposizione morbosa, ma non si comprende che lo studio scientifico di questa deve essere fatto *prima di tutto* col metodo suggerito dalla anatomia e dalla embriologia.

Mi auguro che i miei colleghi ritentino le prove, che io sto facendo da non pochi anni senza verun pregiudizio teorico, e le ritentino senza badare da chi, da dove venga il primo esempio.

LAVORI DELL'A. INTORNO ALLA TUBERCOLOSI.

1. *Della tisichezza polmonale nei suoi rapporti coll'igiene.* Atti della prima Riunione degli igienisti italiani a Milano, 1881.
2. *Noterella sulla scoperta di Koch (il bacillo della tubercolosi).* Gaz. med. ital. prov. ven., 1882.
3. *Sulla tisichezza polmonale Studio fisico-patologico e terapeutico.* Napoli, Tipografia Enrico Detken, 1882.
4. *Alcuni commenti sulla etiologia della tubercolosi polmonale.* La Medicina contemporanea. Napoli, 1884.
5. *Sur la prédisposition de la phtysie pulmonaire.* Le Bulletin médical, 1887.
6. *Delle alterazioni del cuore nella tisichezza polmonale.* Rivista med. di Scienze med., 1885.
7. *Sulla tisi polmonale.* Il Morgagni, 1887.
8. *Comunicazione intorno alla cura della tubercolosi mediante la linfa di Koch e cenni critici sulla patologia della tubercolosi.* Atti del R. Istituto ven. di Scienze, Lettere ed Arti, 1891 e la Riforma medica, n. 50.
9. *Il cuore dei tisici.* Gaz. med. di Torino, n. 8, 1893.
10. *Sulla cura della tisi polmonale.* Rivista ven. di Scien. Med., 1895.
11. *A proposito del siero Maragliano.* Il Corriere sanitario, 1895, n. 22.
12. *I predisposti alla tubercolosi.* Atti del Congresso contro la tubercolosi in Napoli. (Di questo lavoro è comparsa la testuale traduzione sul Zeitschr. f. Tuberculose und Heilstattenwesen.
13. *La Lega nazionale contro la tubercolosi; sue aspirazioni e sua organizzazione.* Roma, Società Edit. « Dante Alighieri », 1901.

Padova, novembre 1901.

II.

REGIA CLINICA MEDICA DI ROMA
diretta dal prof. G. BACCELLI

Ricerche sulla funzionalità gastrica in uno smilzato

del dott. PIETRO GALLENGA, assistente.

(Continuazione e fine, vedi fasc. 1-2).

Noi crediamo che in tutte le questioni oscure e complesse di fisiologia umana, i dati ottenuti dalla fisiopatologia umana per quanto siano, considerati caso per caso, spesso incompleti e monchi, possano dare poi studiati nel loro insieme e con la guida di una sana critica, i risultati più certi e attendibili con cui guidarci nelle ricerche sperimentali e di laboratorio.

Per questo riferisco le osservazioni fatte per quanto possano sembrare incomplete, come contributo e avviamento allo studio clinico della questione che ci interessa, invitando quelli che avranno agio di studiare degli splenectomizzati di continuare e perfezionare le ricerche.

L'infermo di cui si tratta è stato malarico, non ha mai presentato fenomeni gastrici importanti se si toglie la ripugnanza e la poca tolleranza dello stomaco a certe specie di carne (p. es. di maiale), e questo pare da non molto tempo.

Ricoverato alla nostra Clinica per una tumefazione all'addome, fu operato, senza postumi degni di nota, dal prof. Montenovesi, di splenectomia per una voluminosa cisti ematica.

La milza era ingrandita e dura. L'esame microscopico della milza fece rilevare: iperplasia delle trabecole connettivali con riduzione del tessuto proprio della milza: la parete della cisti di natura fibrosa e aderente alla polpa splenica per ramificazioni fibrose, estendentesi profondamente e continuantesi con le trabecole: abbondante quantità di pigmento nero a grossi e piccoli ammassi.

L'infermo dopo l'operazione è stato sempre bene, ha conservato discreto appetito, però dice di desiderare meno la carne che altri cibi. La digestione non provoca nessun disturbo subbiettivo, le funzioni intestinali sono normali.

Dopo un mese circa dall'operazione si pratica la prima serie di ricerche, somministrando al malato i tre pasti, di Ewald (vegetale), Leube (vegetale e carneo), Ferranini (carneo) con l'intervallo di due giorni tra un pasto e l'altro.

Terminata questa serie l'infermo esce dalla Clinica e dopo circa 20 giorni si pratica la 2ª serie di ricerche nella stessa maniera.

Nell'intervallo l'infermo è stato sempre bene, ha ripreso la solita dieta e le abituali occupazioni, senza avvertire nessun disturbo a carico dell'apparato digerente.

Abbiamo riveduto l'infermo mentre stavamo stendendo questo lavoro: dice di sentirsi bene e non avvertire disturbi, però l'aspetto è dimagrato e in questi ultimi quattro mesi, dopo l'operazione, il peso è diminuito di due chilogrammi. Sul valore di questa diminuzione di peso non è facile pronunziarsi poichè il soggetto ha dovuto studiare e affaticarsi molto per prepararsi a degli esami importanti (1).

Ecco i risultati ottenuti con i pasti di prova:

Pasto di Ewald n. 1, 26 gennaio 1901. — 200 gm. di infuso di thè non edulcorato, 80 gm. pane. Dopo un'ora si estraggono 120 cm. di contenuto gastrico con detriti alimentari piuttosto abbondanti, di aspetto in parte ben digeriti, in parte conservanti il loro aspetto quasi immodificato di piccoli pezzetti di pane. All'esame microscopico si vedono ancora i granuli di amido conservanti in grandissima parte la striatura caratteristica e con la reazione dello iodio positiva per l'amido: in qualcheduna si ha la reazione dell'eritrodestrina.

Filtrato. — Colorito giallognolo, leggermente torbido a reazione nettamente acida.

Esame chimico — Reazioni della carta di Congo e di Günzburg positive. Incerta la reazione di Uffelmann che si ottiene poco nettamente anche estraendo il filtrato con etere solforico.

Acidità totale: 3.892 ‰.

HCl libero (Metodo di Mintz con il reattivo di Günzburg) 1.304 ‰.

HCl totale (Metodo di Hehner-Seemann 4.715 ‰.

Metodo di Siöqvist modificato da Boas: 4.872 ‰.

Dosaggio della pepsina col metodo della digestione artificiale in termostato a 39°.

Metodo di Ewald (disco di albumina d'uovo dello spessore di 2 mm. e del diametro di mezzo centimetro con 5 cmc. di filtrato gastrico): la digestione completa del disco si è ottenuta soltanto dopo 4 ore che si era posto il bicchierino nel termostato.

Metodo di Mette (piccoli tubi di vetro dello spessore di circa 1 mm., lunghi 15 mm., riempiti per capillarità di albumina d'uovo, fatto poi coagulare al calore); quattro tubetti posti in 5 cmc. di filtrato mostrano il progresso della digestione molto lento, e dopo 12 ore l'albumina coagulata

(1) Alla fine di agosto (1901) il peso dell'infermo è rimasto stazionario.

in essi contenuta è digerita del tutto per due terzi e più della lunghezza del tubo: il resto è divenuto piuttosto trasparente. Con la ricerca del pepsinogeno col metodo di Boas, delle diluizioni con H_2O distillata, dopo aver neutralizzato il succo gastrico, si ebbe lieve digestione del disco di albumina solo con una diluizione 1×30 (quindi scarso pepsinogeno).

Per la ricerca qualitativa dei prodotti di digestioue degli albuminoidi adroprai il metodo di Ferranini per la sintonina, di cui ebbi evidente la reazione (precipitazione a freddo in mezzo esattamente neutro): così pure per la presenza dei propeptoni.

La ricerca dei peptoni fatta col metodo di Devoto sul filtrato gastrico ne manifesta la presenza in quantità però non molto abbondante a giudicare dall'intensità della colorazione. Il dosaggio quantitativo dei peptoni abbastanza facile a farsi col metodo del dosaggio dell'Az. col metodo di Kyeldhal fu omesso perchè mancano i termini di confronto sicuri con l'uomo normale e perchè le cause dipendenti dalle variazioni della motilità dello stomaco, dalla facile non estrazione completa del contenuto gastrico e dall'assorbimento gastrico avrebbero dato a questo elemento un valore troppo poco considerabile in rapporto al tempo necessario alla ricerca. Però fu osservato un certo metodo comparativo adoperando sempre la stessa quantità di filtrato e poi la stessa quantità di acqna di lavaggio nel filtrato come sono solito di fare sempre quando ricerco i peptoni (10 grammi di filtrato, 100 di acqua di lavaggio). La ricerca del fermento Lab ha dato la coagulazione del latte fino alla diluizione 1×30: è mancata nelle diluizioni maggiori.

Pasto di Leube, n. 1, 28 gennaio 1901. — Pane 180 gm. Carne pestata 150 gm., senza sale, cotta con poco burro. Minestra di semolino 400 gm. Acqua 250 gm. Totale 980 gm.

Dopo 5 ore e mezza si estraggono circa 230 cmc. di contenuto gastrico con abbondanti detriti alimentari in apparenza ben digeriti, ridott· in poltiglia omogenea che comprende quasi un terzo dell'altezza totale del contenuto estratto.

L'esame microscopico fa rilevare: numerosi granuli di amido con la striatura caratteristica e che danno la reazione dell'amido con lo iodio Non si riscontra se non il colorito violetto nei granuli di amido.

Molte fibrille di carne in gran parte con la striatura trasversale ancora ben conservata e con il loro colorito speciale giallognolo, molte con la striatura non più evidente, rigonfie, gelatinose.

Goccie di grasso, abbondanti detriti amorfi.

Esame chimico. — Filtrato limpido di colorito giallo paglia; reazione nettamente acida.

Reazione della carta di Congo e di Günzburg evidenti.

Reazione di Uffelmann molto debole, un poco più netta estraendo il filtrato con etere solforico.

Acidità totale. 3.65 °/₀₀.

HCl libero (Metodo di Mintz) 1.022 °/₀₀.

HCl totale (Metodo di Siöqvist-Boas) 4.088 °/₀₀.

Metodo di Hehner-Seemann: 3.874 °/₀₀.

Dosaggio della pepsina col metodo di Ewald: ha dato la digestione completa del disco di albumina soltanto dopo più di 5 ore. Col metodo di Mette appena due terzi della albumina contenuta nei tubetti si è presentata digerita e il rimanente è rimasta poco trasparente.

Ricerca del pepsinogeno: inizio della digestione solo alla diluizione di 1 × 30.

Molto evidente la presenza di sintonina con precipitato. abbondante in seguito alla neutralizzazione, presente anche il propetone. La ricerca dei peptoni nel filtrato è stata positiva ma la intensità della colorazione poco accentuata.

La coagulazione del latte si è avuta nella diluizione di 1 × 30.

Pasto di Ferranini, n. 1, 30 gennaio 1901. — 150 gm. di carne pestata, senza sale, cotta con poco burro. Un uovo cotto. 250 gm. di acqua. Totale 430 gm.

Dopo due ore si estraggono con la sonda circa 240 cmc. di contenuto gastrico. Però, mentre le precedenti introduzioni della sonda molle erano state sopportate dall'infermo senza inconvenienti, e non avevano provocato alcun disturbo, questa volta il sondaggio determinò dei movimenti esagerati e irregolari dello stomaco e vomito piuttosto violento col quale furono emessi circa 150 (?) cmc. di contenuto gastrico prima che si facesse l'estrazione del rimanente. L'infermo inoltre accusa, dopo il sondaggio, dolore allo stomaco con senso di bruciore all'epigastrio e lungo l'esofago e al faringe. In totale si estrassero quindi circa 400 cmc. di contenuto gastrico, presso a poco quanti ne erano stati introdotti due ore prima.

Il contenuto gastrico era ricco di detriti alimentari, molto denso, tanto che lasciato in un bicchiere a depositare, si separò poco liquido relativamente alla quantità totale, di colorito brunastro.

L'esame microscopico dimostrò la presenza di abbondantissime fibre muscolari, con il loro contorno ancora ben netto, trasparenti, rigonfie, e in gran parte non dissociate ma riunite in fascetti, più o meno grossi; però in poche la striatura trasversale era nettamente conservata.

Filtrato scarso in confronto del contenuto estratto, di colorito giallognolo, torbido, nettamente acido.

Esame chimico. — Reazione della carta di Congo e di Günzburg positive. Acidità totale: 2.926 °/₀₀.

HCl libero (Metodo di Mintz) 0. 657 ‰.

Reazione di Uffelmann positiva.

Acidità totale, dopo trattato il filtrato con etere solforico, 2. 682 ‰.

HCl totale (Metodo di Siöqvist-Boas) 3. 231 ‰.

Metodo di Hehner-Schemann 3. 204 ‰.

Dosaggio della pepsina col metodo di Ewald: il disco di albumina è digerito completamente solo dopo 7 ore.

Metodo di Mette: solo mezza della colonna di albumina è digerita e il resto è del tutto opaca (sempre dopo 12 ore).

Il rapporto tra la digestione dei tubetti di Mette con i filtrati dei diversi pasti di prova si mantenne presso a poco negli stessi rapporti anche dopo 1-2-3-6-8-10 ore dall'inizio dell'esperienza: massimo col pasto di Ewald, medio con quello di Leube, minimo con quello di Ferranini. (Come avviene anche negli individui normali).

Ricerca del pepsinogeno: digestione iniziata a 1 × 30.

Abbondantissimo precipitato di sintonina: evidente quello dei propeptoni più che nei filtrati antecedenti.

La prova dei peptoni col metodo di Devoto positiva in modo abbastanza evidente.

La coagulazione del latte si è avuta con la diluizione 1 × 20, è mancata con diluizioni maggiori.

Dall'esame di questi diversi pasti di prova si dovrebbe fare a nostro giudizio la diagnosi clinica di ipercloridria, con scarsa secrezione della pepsina e del Lab-fermento ed ipocinesi gastrica.

Il notevole rallentamento della digestione artificiale osservato con il filtrato del pasto di Ferrannini in ispecial modo, ma anche con quelli dei pasti di Ewald e di Leube mi persuase a tentare due serie di ricerche, perchè esso non andava d'accordo con la notevole quantità di HCl riscontrata, la quale, secondo la maggioranza degli osservatori, dovrebbe andare di pari passo, nei succhi gastrici, con la quantità di pepsina e con il potere digerente del succo gastrico medesimo benchè molti (Ferrannini, Ewald, ecc.) ammettano la probabilità di una ipercloridria con ipopepsia.

Praticai quindi la digestione artificiale aggiungendo a due porzioni di filtrato, per ogni pasto, rispettivamente due goccie di HCl officinale e 5 centigrammi di pepsina fornitami dalla farmacia di Santo Spirito.

Con l'aggiunta dell'HCl il disco di albumina nell'eguale tempo delle altre prove è apparso anche meno digerito che col filtrato semplice. Con l'aggiunta di pepsina invece la digestione si è notevolmente accelerata fino ad avere la digestione completa nel corso di meno di 2 ore con ognuno dei filtrati. Per mancanza di altro filtrato gastrico non ho potuto determinare con precisione per quale dei tre filtrati fosse necessaria la

quantità maggiore di pepsina per avere la digestione completa dei dischi di albumina nello stesso tempo per tutti e tre i filtrati, tanto più che per determinare questo fatto certo importante, sarebbe stato necessario portare i tre filtrati allo stesso grado di acidità con diverse aggiunte di HCl.

In ogni modo la differenza osservata nella rapidità della digestione è abbastanza notevole, specialmente per quel che riguarda il filtrato del pasto di esclusiva albumina animale del Ferranini, per ammettere in questo una minore quantità di pepsina che negli altri, poichè il grado di acidità ossservata in esso, per quanto minore che negli altri filtrati, era sempre superiore alla media ammessa da moltissimi osservatori. La ritardata digestione artificiale anche con gli altri filtrati è pure tale, dato il loro grado di acidità, da far ritenere con tutta probabilità, confermata dalle altre prove suddette, che la quantità di pepsina in essi contenuta fosse minore di quella che abitualmente deve trovarsi nei filtrati ottenuti dai pasti di prova di individui normali, con i quali la digestione completa di un dischetto di albumina delle dimensioni descritte si ha di solito, quando la secrezione cloridrica è del grado di quella da noi osservata nel nostro malato, nello spazio di 2 a 3 ore al massimo.

Anche altri osservatori, per esempio Hayem e Winter, notarono debolezza della digestione degli albuminoidi, malgrado l'ipercloridria, in casi con appetito conservato e lavoro stomacale apparentemente intenso.

La seconda serie di ricerche è stata da me praticata con il filtrato del pasto di Ferranini, come quello che si è mostrato di più debole potere digestivo, unendo ad esso una emulsione di milza di agnello. Adoperai la milza di agnello perchè non avevo subito a mia disposizione quella di un cane, come adoperarono gli altri osservatori, ma credo che i risultati ottenuti dall'esperienza siano ugualmente attendibili, poichè gli erbivori pei caratteri speciali della loro digestione sono, per così dire, continuamente in istato di digestione e inoltre il lavoro citato di Hedin e Rowland dimostra che anche l'estratto di milza di erbivori è capace di digerire oltre che i proprii albuminoidi, altre sostanze albuminoidi animali. Per avere maggiori probabilità di usare milze di animali in digestione presi ben 4 milze, di cui due erano evidentemente turgide, oscure, spappolabili come sono le milze congeste. Ho impiegato per questa serie di ricerche il metodo di Boas, il quale dà dei risultati molto più facilmente calcolabili e permette di fare dei confronti abbastanza esatti, quando essi siano necessari.

Il metodo di Boas per stabilire il potere digerente del succo gastrico consiste nell'unire a quantità di succo gradualmente crescenti una quantità di soluzione N/10 di HCl in dose tale da avere sempre lo stesso volume totale di liquido. Io ho preparato 30 bicchierini in sei serie di

5 biccherini l'una: in modo da avere per ogni serie nel primo bicchierino 1 cmc. di filtrato + 9 cmc di HCl N/10, nel secondo cmc. 0,8 filtrato + 9,2 cmc. HCl N/10, nel terzo 0,6 cmc. filtrato + 9,4 cmc. HCl N/10, nel quarto 0,4 cmc filtrato + 9,6 cmc. HCl N/10, nel quinto 0,2 cmc. filtrato + 9,8 cmc. HCl N/10.

Quindi con 4 milze fresche di agnello del peso complessivo di 68 grammi triturate minutamente ho preparato un estratto acquoso con 150 grammi di acqua distillata e 5 goccie di formalina per evitare putrefazioni anormali durante la permanenza in termostato a 37° per 3 ore, usata dopo avere pestato in mortaio ed emulsionato accuratamente la sostanza splenica. Ho filtrato con garza asettica il liquido ottenuto, e con aggiunta di H_2O distillata ho portato il tutto a 200 cmc. Ho adoperato l'H_2O distillata invece della soluzione fisiologica di Na Cl perchè la presenza del sale di cucina avrebbe potuto rendere incerti i risultati della esperienza,

L'estratto splenico cosí ottenuto, l'ho diviso in 4 parti uguali di 50 cmc. l'una: ho trattato la prima porzione con alcool assoluto a parti uguali, e ho filtrato il precipitato con carta comune di filtro, la seconda con soluzione satura di solfato d'ammonio in parti uguali e filtrato ugualmente il precipitato, la terza dopo diluita con H_2O distillata a parti uguali l'ho riscaldata per 15 minuti a 65° a bagno maria e poi filtrato. La quarta l'ho conservata allo stato primitivo. Ho quindi lasciato i 5 bicchierini della prima serie col solo filtrato gastrico e HCl N/10, e unito ad ogni bicchierino della seconda serie 2 cmc. dell'estratto della milza precipitato con (NH_4) a $_2SO_4$; ad ognuno della terza serie 2 cmc. dell'estratto splenico trattato con alcool assoluto, ad ognuno della quarta serie 2 cmc. dell'estratto splenico trattato col calore e diluito con H_2O distillata; ad ognuno della quinta serie 2 cmc. dell'estratto splenico semplice, ad ognuno della sesta serie 2 cmc. dell'estratto splenico semplice diluito a metà con H_2O distillata per essere nelle stesse condizioni riguardo alla quantità dell'estratto originale come nella 2ª, 3ª, 4ª serie. Ognuno dei 30 bicchierini così preparati accuratamente in modo che le quantità suddette dei liquidi in ognuno di essi fossero esattamente misurate, ho immerso 3 dischi di albumina delle solite dimensioni (spessore mm. 2, diametro 1/2 cm.).

Il maggior numero dei dischi di albumina li ho messi per potere meglio giudicare delle possibili differenze nella rapidità e intensità della digestione. I 30 bicchierini quindi sono stati posti in termostato a 39° e la digestione è proceduta nel seguente modo:

Dopo un'ora non si nota segno alcuno di digestione: i dischi di albumina conservano i loro angoli acuti e il colorito bianco opaco.

Dopo 3 ore i dischi sono sempre immutati.

Dopo 6 ore la digestione dei dischi appare iniziata con assottigliamento dei bordi che si sono fatti trasparenti un poco nei numeri:

1-2 (I serie: succo gastrico semplice con HCl N/10).

11-12 (III serie: succo gastrico + HCl N/10 + estratto di milza precipitato con alcool).

16 (+) 17-18 (IV serie: succo gastrico + HCl N/10 + estratto di milza diluito a metà e trattato col calore).

21-22 (V serie: succo gastrico + HCl N/10 estratto di milza semplice).

26-27-28 (VI serie: succo gastrico + HCl N/10 + estratto di milza semplice, ma diluito a metà con H_2O).

Fra le 6 e le 24 ore dall'inizio dell'esperienza, la digestione è progredita con la gradazione seguente in scala decrescente nelle serie IV, VI, V, e I, III.

Riassumendo in una tavola l'andamento della digestione artificiale con i descritti miscugli di filtrato gastrico e di estratto splenico, è evidente la differenza osservatasi dopo uno spazio di 24 ore che è il limite massimo posto da Boas per la ricerca del potere digerente con il metodo da lui proposto.

SERIE	Succo gastrico semplice	Milza + $(NH_4)_2SO_4$	Milza alcool	Milza calore	Milza semplice	Milza diluita a metà
	I	II	III	IV	V	VI
Stato dei dischi di albumina dopo 24 ore:						
Completamente digeriti. . . .	—	—	—	16	—	26
Quasi del tutto digeriti . . .	1	—	—	—	21	27
Completamente trasparenti ma conservati in gran parte. .	2	—	—	17	—	—
Col centro leggermente opaco.	3	—	11-12	18-19	22	28
Col centro discretamente opaco	4	—	13	20	23-24-25	29-30
Pochissimo digeriti.	5	—	14-15	—	—	—
Niente digeriti.	—	6-7-8-9-10	—	—	—	—

NB. — I numeri arabi corrispondono al numero d'ordine di ogni bicchiere, per ogni serie; progredendo nel numero diminuisce per ognuno il filtrato gastrico di 0.2 cmc. e aumenta di altrettanto l'HCl N/10, ugualmente per ognuno di ogni serie.

L'esame comparativo dell'andamento di queste digestioni artificiali sebbene non faccia rilevare a prima vista differenze notevolissime ne mostra ad ogni modo tali e così costanti da meritare attenzione e consi-

derazione. È da togliersi subito di mezzo la serie seconda, dove la presenza del solfato d'ammonio, che come si sa precipita la pepsina e le sostanze albuminoidi per quanto in debole dose ha impedito del tutto anche l'iniziarsi della digestione. Così pure la terza serie presenta, in confronto delle altre, una minore attività digestiva, ma questo può attribuirsi a due cause:

1. Alla presenza di alcool che, come si sa, rallenta, quando sia in discreta quantità, così in vitro, come in vivo, i processi fermentativi in genere e digestivi in specie.

2. Alla precipitazione della pepsina per causa dell'alcool: questa azione è tale che su di essa si fondano alcuni dei metodi per estrarre la pepsina.

Credo anzi che a questo effetto, in ispecial modo, si possa qui attribuire la sua azione che si deve essere esplicata appunto precipitando il supposto zimogeno, o enzima, esistente nell'estratto splenico a cui è stato unito in parti uguali, poiché troppo poca doveva essere la quantità e sopratutto troppa la sua diluizione per poter precipitare anche la pepsina del succo gastrico: tanto che si è avuto solo un rallentamento, ma non una scomparsa della digestione artificiale. Considerando le ultime 3 serie è evidente specialmente per la IV e VI la maggiore attività della digestione in confronto della I serie, in cui si aveva presenza del solo succo gastrico.

Questa differenza poi diviene più notevole se si considera che noi aggiungendo l'estratto splenico abbiamo aumentato anche in modo notevole la quantità degli albuminoidi contenuti nei bicchierini.

Tanto più poi se si tien conto del fatto che per essere questi albuminoidi disciolti o molto minutamente frazionati, si deve esser prima esercitata su di essi l'azione digerente del succo gastrico, cosicchè se solo questo avesse dovuto intervenire, i dischi di albumina avrebbero dovuto essere digeriti più tardi e in minor grado, mentre invece dopo 6 ore nella I serie la digestione era apparentemente iniziata solo nei primi 2 bicchierini e nei primi 3 invece della IV e VI serie. Non può negarsi quindi, accettando sull' autorità di Boas e di altri, il valore di questo metodo di ricerca un maggior potere digerente dei bicchierini contenenti l'estratto splenico. Un altro fatto da notare è quello che mentre nella prima serie il processo digestivo va gradatamente, regolarmente e in modo netto facendosi meno attivo, man mano che si procede dal 1° al 5° bicchierino, in cui la quantità di succo gastrico va decrescendo in tale ordine, e in modo pure uniforme, in quelli contenenti l'estratto splenico questa *smorzatura* della digestione non è più così netta. Infatti procedendo verso gli ultimi bicchierini della serie in cui

l'influenza delle piccole quantità di succo gastrico può meno accentuarsi in confronto della quantità costante (2 cmc.) di estratto splenico, l'azione di questo prende il sopravvento, cosicchè in bicchierini con diversa ma molto scarsa quantità di succo gastrico, ed invece colla stessa quantità di estratto splenico, si ha un grado di digestione uguale, secondo che si può giudicare dall'esame comparativo dei 3 dischi di albumina presi nel loro insieme.

La sostanza a cui si può verisimilmente attribuire un potere digestivo, contenuta nel succo splenico non precipita col calore a 65° e viene precipitata dall'alcool assoluto e dal solfato d'ammonio: questi caratteri confermano di più l'ipotesi che si tratti di un fermento. Avrei dovuto fare contemporaneamente l'esperimento per vedere se il solo estratto splenico unito all'HCl avesse azione digestiva; ma questa ricerca, come abbiamo detto, è stata già fatta dal prof. Luciani, che la riferisce in esteso nel suo trattato, e dai citati Hedin e Rowland con risultato positivo e indubbio; e sono lieto che l'autorità di tali esperimentatori valga a consolidare il risultato da me ottenuto. Quello che non sembra ben chiaro a comprendere, dati questi fatti, è il comportarsi della V serie in cui erano stati aggiunti 2 cm^3 di estratto splenico genuino, non diluito a metà con H_2O distillata come nella VI serie nè trattato col calore e poi diluito a metà come nella IV serie. Infatti, nella V serie la digestione è nettamente meno attiva che nella VI e in questa un poco meno che nella IV. La differenza tra la IV e la VI serie può essere dovuta al fatto che col calore a 60° si sono precipitate in parte le albumine disciolte e quindi il lavoro digestivo consumato dalla presenza delle albumine contenute nel succo splenico è stato minore nella IV serie ed esso si è potuto più prontamente e intensamente esercitare nei dischi di albumina. Ma la V serie contenendo il doppio di succo splenico avrebbe dovuto digerire meglio delle altre e invece ha digerito meno per quanto sempre più della prima serie. Questo fatto può dipendere dalla presenza eccessiva di sostanze albuminoidi animali disciolte da digerire, tenuto conto anche che il succo splenico era di un erbivoro, mentre la quantità di succo gastrico era la medesima che nelle altre serie e quindi l'influenza indubitabile anche di questo fattore digestivo non era cresciuta in proporzione delle sostanze albuminoidi presenti la cui quantità evidentemente era aumentata del doppio. In questa serie abbiamo gli ultimi 3 bicchierini con lo stesso grado di digestione dei dischi di albumina e questo dimostra che in essi l'attività del succo gastrico e del succo splenico è stata quasi tutta consumata per digerire gli albuminoidi del succo splenico stesso.

Nel 1° bicchierino di ognuna delle serie I, IV, V, VI fu quindi praticata la reazione del biureto col metodo dt Devoto in modo che la quan-

tità di peptoni, in essi contenuta, fosse poi disciolta nella stessa quantità di acqua e si ebbe con molta evidenza una reazione più intensa nel 1° bicchierino della serie V: il che dimostra anche meglio esser dovuta la meno accentuata digestione dei dischi albuminosi alla maggior quantità degli albuminoidi disciolti da digerire: per la serie IV e VI la reazione fu presso a poco uguale in ambedue e molto più accentuata che per la serie I dove era digerito il solo disco di albumina d'uovo.

Con i filtrati dei pasti di Ewald e di Leube non fn praticato lo stesso ordine di ricerca, perchè in quantità non più sufficiente: questa mancanza non ci sembra dannosa, poichè i risultati ottenuti dalla ricerca sul pasto di Ferranini sono sufficienti a dare un'idea esatta dei fatti osservati.

Studiati con questi mezzi, che sono quelli suggeriti dalla clinica, la funzione chimica dello stomaco, abbiamo voluto non trascurare anche gli altri elementi della funzione gastrica. Sulla funzione motrice ci aveva già in sufficiente grado illuminato il sondaggio dopo i pasti di prova, con il quale ci parve abbastanza evidente un discreto ritardo sullo svuotarsi dell'organo, ritardo più accentuato con il pasto puramente albuminoideo di Ferrannini che con gli altri pasti. A questo proposito farò notare che i vari fenomeni notati non ci fanno comprendere la probabile ragione per cui col pasto di Ferrannini si notò non soltanto una minore acidità totale e meno HCl libero, ma anche una quantità di HCl libero combinato molto inferiore a quella notata negli altri pasti di prova. Questo rallentamento nella funzione motoria ci pare degno di nota, sebbene non molto accentuato, messo in rapporto con l'evidente meno attiva azione delle glandole peptiche e coll'alto grado di acidità, e un fatto accresce l'importanza dell'altro.

Sembra oramai provato che, salvo la presenza di ostacoli meccanici, lo stomaco si vuoti tanto più presto, quanto più avanzata e completa sia l'azione chimica digestiva, per ottenere la quale è appunto stabilito nel canale digerente il *lago* dello stomaco dove più a lungo devono arrestarsi gli alimenti e specialmente gli albuminoidi. Questo ritardo nello svuotamento, non apparendo evidente altre cause, può quindi, secondo le leggi che regolano la digestione gastrica, attribuirsi al constatato rallentamento della funzione peptica, più evidenti l'uno e l'altro dove questa funzione aveva da compiere un lavoro piu intenso e prolungato. La disturbata motilità dello stomaco venne, a nostro parere, dimostrata anche dalla irritabilità maggiore della mucosa manifestatasi col vomito e il dolore in seguito al sondaggio dopo il pasto di Ferrannini, disturbi che sono sempre mancati con gli altri pasti di prova.

Praticata la comune ricerca clinica della motilità gastrica con la prova del salolo, questa non diede ritardo notevole e dopo circa un'ora si ebbe la reazione dell'acido salicilurico nelle orine. Questo risultato

mentre prova una volta di più la poca attendibilità di questo metodo, conferma la probabile influenza del chimismo nel nostro caso, col perdurare di un alto grado di acidità e la lenta peptonizzazione, sul ritardato svuotarsi dello stomaco dopo i comuni pasti.

La prova dello ioduro di potassio per la capacità assorbente mostrò le reazioni dello iodio nella saliva dopo circa 20′: la reazione era ancora evidente dopo 16 ore. Come si vede, anche il potere assorbente è un poco diminuito nel nostro caso. L'esame fisico dello stomaco lo ha dimostrato in confini e posizione normali, nè si sono rilevate apprezzabili alterazioni a carico dell'azione meccanica del piloro.

Dopo questo primo ordine di ricerche abbiamo creduto opportuno eseguirne un secondo a circa 20 giorni di distanza per studiare la digestione in un periodo più avanzato dalla operazione. Sarebbe stata nostra intenzione eseguire altre ricerche dopo qualche mese dalla estirpazione della milza, ma questo non ci è stato disgraziatamente concesso.

Nell'intervallo tra la prima serie di ricerche e la seconda l'infermo stato bene, non ha notato disturbi subbiettivi a carico dello stomaco, nè dell'intestino.

Pasto di Ewald, n. 2, 16 febbraio 1901. — 200 gr; infuso di thè non edulcorato, 80 gr. pane.

Dopo un'*ora e mezza* si estraggono circa 100 cmc. di contenuto gastrico con pochi detriti alimentari di aspetto ben digerito. L'esame microscopico mostra la presenza di granuli d'amido ben conservati con la caratteristica reazione dello iodio; in molti granuli reazione dell'eritrodestrina.

Filtrato: colorito giallognolo, leggermente torbido, con reazione nettamente acida.

Esame chimico: Reazione della carta di Congo e di Günzburg positive. Traccie appena di acido lattico, con la reazione di Uffelmann.

Acidità totale: 3. 475 ‰.

HCl libero (Metodo di Mintz), 1. 387 ‰.

HCl totale (Metodo di Siöqvist-Boas), 4. 746 ‰.

Id. (Metodo di Hehner-Seemann), 4. 654 ‰.

Ricerca della pepsina col metodo di Boas (con dose di succo gastrico doppia che nella prova già descritta per il pasto di Ferrannini): dopo 12 ore la digestione completa si è riscontrata solo nelle capsule dal n. 7 al numero 10, contenenti le quantità maggiori di succo gastrico, avanzata nei numeri 5 e 6, appena iniziata in quelle dall'1 al 4. Dopo 24 ore la digestione era completa dall'1 al 5 (da 2 cmc. a 1 di succo gastrico), gradualmente minore in quelle dal 4 all'1 (da 0. 8 cmc. a 0. 2 cmc. di succo gastrico).

Col metodo di Ewald la digestione del disco di albumina completa si è avuta solo dopo circa 3 ore e mezzo.

La ricerca dei prodotti di digestione degli albuminoidi nel filtrato gastrico ha fatto riscontrare la presenza di sintonina e propeptoni, oltre quella del peptone piuttosto accentuata.

Questa seconda ricerca ha confermato il fatto già constatato di rallentata attività digerente nello stomaco, per la presenza nello stomaco di più di 100 cmc. di contenuto dopo un'ora e mezzo da una colazione di Ewald e un lento potere digerente del succo gastrico stesso, malgrado l'elevato grado di acido cloridrico libero.

Pasto di Ferrannini, n. 2, 22 febbraio 1901. — 150 gr. di carne pestata, un uovo, 250 gr. d'acqua.

Dopo 3 ore si ottengono, parte con la sonda e parte col vomito, più di 200 cmc. di contenuto gastrico, con discreta quantità di detriti alimentari.

L'introduzione della sonda provoca il vomito violento, in seguito a questo senso di bruciore alla gola, dolore all'epigastrio, senso di acido lungo l'esofago e la faringe; emissione di muco con sangue, stato di eccitazione generale, lacrimazione, tanto che si riesce solo a gran fatica a persuadere l'infermo a volere ancora una volta sottoporsi alla estrazione di un pasto di prova.

Rifiuta poi assolutamente di prendere ancora il pasto di Ferrannini, che gli è causa di tanti disturbi, mentre gli altri pasti di prova non gli recano altro incomodo all'infuori della introduzione della sonda.

In nessun altro malato o sano l'estrazione del pasto di Ferrannini, da me praticata molte volte, dopo 2-3 ore dalla sua somministrazione, ha determinato i disturbi e l'ipereccitabilità della mucosa gastrica notata nel nostro soggetto.

Io credo che questo fatto debba attribuirsi alla incompleta trasformazione degli albuminoidi, che nel nostro malato, per la scarsa azione del fermento peptico, doveva rimanere limitata con un pasto esclusivamente di albuminoidi, quasi soltanto alle acido-albumine, le quali, come è noto, hanno azione stimolante ed irritante della mucosa gastrica.

L'esame microscopico del contenuto estratto mostrò inoltre fibre muscolari, con la striatura ben conservata.

Esame chimico: evidente la reazione di Günzburg e della carta di Congo: positiva la reazione dell'ac. lattico.

Sulla ricerca dei prodotti di digestione si riscontrò notevole quantità di sintonina e propeptone: positiva anche la reazione del peptone, col metodo di Devoto. Il precipitato della sintonina molto abbondante.

Le altre ricerche per dosare quantitativamente l'HCl, e stabilire il

potere digerente del filtrato, non furono compiute per circostanze indipendenti dalla nostra volontà.

Con molta probabilità però, dagli esami potuti praticare, si può desumere che anche dopo 3 ore il pasto di Ferrannini era ancora poco digerito, con secrezione cloridrica normale o superiore alla normale, ma con insufficiente peptonizzazione degli albuminoidi.

Pasto di Leube: n. 2, 25 febbraio 1901. Costituito come il pasto di Leube precedente.

Dopo 7 ore si estraggono ancora circa 200 cmc. di contenuto gastrico, ma con detriti alimentari piuttosto scarsi che, esaminati microscopicamente, danno il solito reperto di fibre carnee in parte ben conservate, e di granuli di amido.

Esame chimico: Reazione di Günzburg e carta di Congo positive. Reazione di Uffelmann debole.

Acidità totale: 2.837 ‰.

HCl totale (Metodo di Siöqvist-Boas), 4.504.

Id. (Metodo di Hehner-Seemann), 4.234.

HCl libero (Metodo di Mintz), 1.533. ‰.

Dosaggio della pepsina col metodo di Ewald: digestione completa del disco di albumina dopo 5 ore.

Metodo di Boas: digestione completa dopo 24 ore nelle capsule 10, 9, 8, 7, 6, incompleta nelle altre.

Tanto con questo pasto come con quello di Ewald si è dimostrato un potere digerente maggiore che con il pasto di Ferrannini della prima serie di esperienze, in cui fu pure usato il metodo di Boas.

Nel filtrato, presenza di sintonina, propeptone e peptone: la reazione della sintonina meno accentuata che nel pasto di Ferrannini.

Il pasto di Leube ha mostrato quindi ben poche differenze nel secondo esperimento in confronto al primo, malgrado si estraesse quasi un'ora e mezzo più tardi, all'infuori di lievi variazioni nel grado di acidità. Sarebbe quindi stato interessante fare ancora altre ricerche per stabilire dopo quante ore dal pasto lo stomaco si vuotasse del tutto e dopo quante ore la digestione degli albuminoidi fosse completa.

Disgraziatamente queste ricerche non sono state possibili, stante l'assoluto rifiuto dell'infermo.

Prima di conchiudere sui fatti osservati e discussi dobbiamo richiamare l'attenzione su una circostanza notata costantemente nei dosaggi dell' HCl totale, praticati come si vede sempre con i metodi di Siöqvist, Boas e di Hehner-Seemann. Si tratta della rilevante differenza in più dell'HCl totale sulla acidità totale dosata col classico metodo della soluzione decinormale di soda. Questo apparente assurdo mi ha tenuto

alcun tempo in dubbio sulla spiegazione da dargli, anche perchè molti dei diversi autori che parlano di semeiologia gastrica e in particolar modo del chimismo gastrico non hanno osservato o non hanno riferito questo fatto forse ritenendolo un errore di osservazione. Io credo di potere escludere questa spiegazione e per aver usato due metodi completamente diversi per il dosaggio dell'HCl totale e per la costanza dei risultati anche nelle piccole differenze tra il metodo di Siöqvist-Boas e quello di Hehner-Seemann: differenze trovate anche da altri e facilmente spiegabili.

Questo fatto io credo possa essere un argomento di più in favore dell'esistenza di una insufficienza peptogena dello stomaco nel nostro malato. Dagli autori si ammette in genere che la pepsina si comporti nello stomaco normale o malato parallelamente all'HCl. Infatti abitualmente i succhi gastrici ricchi di HCl digeriscono rapidamente in termostato i dischi di albumina, a differenza del nostro caso in cui pure l'HCl combinato era abbondantissimo e discretamente abbondante l'HCl libero svelabile col reattivo di Günzburg. Però questa opinione non è più accettata assolutamente e da molti si è osservata, come abbiamo già detto, lenta digestione degli albuminoidi con secrezione cloridrica esagerata e dal canto suo l'HCl non ha bisogno assoluto della pepsina per compiere una parziale modificazione degli albuminoidi. Infatti a T^{a} del corpo e anche più attivamente a T^{a} superiore l'HCl, anche senza pepsina o con scarsissima quantità di essa, può darci una parziale digestione, fluidificando prima gli albuminoidi e poi formando sintonina e piccole quantità di peptoni e cloruri degli acidi ammidati. Questi composti dimostrano che mentre una gran parte dell'albumina resta inattaccata dal succo gastrico la parte già digerita si idrata e si decompone ulteriormente per l'azione dell'HCl in eccesso o degli acidi organici. I cloruri ammidati poi, secondo Serono e Percival (1), trattati col calore, sdoppiandosi danno luogo a un numero maggiore di gruppi acidi e quindi aumento dell'acidità. Con la unione dell'HCl agli acidi ammidati si spiega anche la scomparsa di una parte dell'acidità che si osserva riscaldando sostanze albuminoidi con HCl.

Il Sansoni (2) con le sue ricerche sui rapporti tra albuminoidi e l'HCl ha notato aumento di acidità in un miscuglio di albumina e HCl dopo averlo evaporato a 110°, perchè l'HCl trattenuto già dalle albumine native si è reso libero dopo la loro peptonizzazione determinata dall'altissima T^{a} e dal lungo contatto dell'HCl con l'albumina. Egli trovò che miscugli di albumina e HCl possono rimanere neutri anche se esposti a

(1) SERONO e PERCIVAL. *Sopra un nuovo metodo di dosamento degli acidi nel succo gastrico.* Archivio di Clinica medica, 1899

(2) SANSONI. *Contributo alla conoscenza del modo di comportarsi dell'HCl con gli albuminoidi*, ecc. Riforma Medica. 1892, Vol. III.

temperatura discreta, mentre quelli di HCl e peptoni sono sempre acidi (1). In riguardo al nostro caso ha poi grande importanza il fatto notato dallo stesso A., che la quantità di HCl ritenuto dall'albumina e quindi privato della sua reazione acida verso gli indicatori coloranti, aumenta quanto più acido cloridrico è nel miscuglio e che piccole quantità di peptone possono formarsi anche senza pepsina.

Per stabilire se l'eccesso di HCl combinato fosse nel nostro caso dovuto a scarsezza di peptoni, per mancanza di fermento peptogeno, e ad abbondanti combinazioni di HCl con albumina e con acidi ammidati, ho praticato la seguente ricerca:

Dopo aver controllata l'esatta equivalenza di due soluzioni N/10 di HCl e di Na OH ho preparato un miscuglio di 120 cmc. di HCl N/10 + 30 gm. di albumina d'uovo ottenendo, dopo aver mescolato accuratamente, un volume totale di 148 cmc. Ho dosato quindi l'acidità di questo miscuglio con la Na OH N/10 e l'ho trovata = a 2. 555 ‰ mentre se invece di 30 gm. di albumina d'uovo avessi unito all'HCl N/10 30 gm. di acqua distillata avrebbe dovuto essere = 2. 92 ‰, perchè 10 cmc. del miscuglio avrebbero dovuto equivalere a 8 cmc. di Na OH N/10, mentre invece, 10 cmc. di miscuglio albuminoso equivalevano soltanto a 7 cmc. A una metà di questo miscuglio ho aggiunto 10 centg. di pepsina. Di ognuno dei due liquidi così preparati, ho posto 10 cmc. in 5 biechierini e quindi collocati tutti i 10 bicchierini in un termostato a 39°.

L'acidità del miscuglio con pepsina prima di porlo nella stufa era di 2. 312 ‰. A intervalli regolari ho dosato l'acidità delle due serie di bicchierini coi seguenti risultati:

	Bicchierini con pepsina	Bicchierini senza pepsina
Tenuti a 39°:		
Dopo 1 ora	2. 336 ‰	2. 245 ‰
Dopo 2 ore	2. 336 ‰	2. 245 ‰
Dopo 3 ore	2. 336 ‰	2. 245 ‰
Dopo 5 ore	2. 336 ‰	2. 192 ‰
Dopo 24 ore	2. 226 ‰	1. 825 ‰
Tenuti a temperatura ambiente 23°:		
Dopo 4 ore	2. 336 ‰	2. 445 ‰

NB. — Acido idroclorico libero sempre assente (Reazione di Günzburg) in ogni porzione dei due miscugli.

(1) Sansoni. Loco citato.

I due miscugli si sono comportati diversamente anche per gli altri caratteri:

Quello con pepsina già dopo la 1ª ora si presentava del tutto scorrevole, trasparente mentre quello senza pepsina era un poco vischioso, torbido, gialliccio. Nel 1° scomparsi dopo un'ora i fiocchetti albuminosi che vi si notavano prima della digestione in stufa, fiocchetti conservatisi nel 2° per tutta la durata della ricerca. Intensità della reazione colorante dovuta all'alizarina dopo la neutralizzazione molto più vicace nel 1° che nel 2°. Precipitato di sintonina dopo la neutralizzazione molto più abbondante nel miscuglio senza pepsina che nell'altro per le prime 5 ore: dopo 24 ore questa differenza si fece anche più evidente poichè il precipitato ancora molto abbondante nel miscuglio senza pepsina, non si produsse quasi affatto in quello con pepsina. Così pure le reazioni dell'albumina e del propeptone più evidenti sempre nel liquido senza pepsina mentre invece la reazione del peptone (metodo di Devoto) molto più netto in quello con pepsina (dopo 2, 3, 24 ore).

La ricerca dell'HCl totale col metodo di Siöqvist.-Boas mi ha dato col liquido pepsinico: la cifra 2.907 ‰ dopo un'ora, 2.864 ‰ dopo 5 ore: col liquido senza pepsina 2.916 ‰ dopo un'ora, 2.904 ‰ dopo 5 ore (equivalente quasi esattamente alla cifra di 2.92 che avrebbesi dovuta ottenere:

Da questa ricerca si desume:

1° L'albumina maschera buona parte dell'acidità cloridrica (circa 1/5) non solo ai reattivi speciali dell'HCl libero, ma anche a quelli indicatori dell'acidità in genere.

2° Praticando la digestione artificiale con pepsina e senza pepsina, l'acidità totale dei miscugli cloro-albuminosi diminuisce ancora progressivamente ma in modo più accentuato nel miscuglio senza l'aggiunta di pepsina (nel quale il grado di acidità prima dell'inizio della digestione è leggermente più alto forse perchè dove vi è pepsina le prime combinazioni dell'HCl con l'albumina avvengono più rapidamente). I prodotti ultimi della peptonizzazione degli albuminoidi sono molto meno abbondanti nel liquido senza pepsina che è apparentemente meno acido.

Da questi risultati si può ammettere che nel nostro caso per la insufficienza dell'enzima peptico i composti più avanzati della digestione dovessero essere scarsi e invece abbondanti i primi gradi delle combinazioni neutre e acide dell'HCl con l'albumina, come appariva anche dalla ricerca dei prodotti digestivi. In riguardo alle poche sostanze albuminoidi digerite, l'azione prolungata dell'HCl dovrebbe avere determinato la formazione supposta di acidi ammidati clorurati in grado piuttosto abbondante.

Per la presenza di tutte queste sostanze, tanto più abbondanti quanto

meno peptoni si formano durante la digestione, quando si vada a dosare l'HCl totale con un metodo in cui intervenga la combustione delle sostanze organiche, l'HCl prima non tutto svelabile si renderà manifesto e si avrà un notevole aumento nella quantità di HCl calcolata in base alla semplice neutralizzazione del liquido con un alcali.

Da queste considerazioni basate sulle osservazioni di altri autori e sulle esperienze da me fatte nel nostro caso, si può desumere che in esso la funzionalità gastrica si sia comportata in questo modo:

Arrivo dell'alimento nello stomaco, stimolazione delle glandole peptocloridriche e secrezione normale di HCl, ma insuffieiente azione della pepsina per mancanza del pepsinogeno o scarsa secrezione delle cellule peptiche, formazione di composti cloro-albuminosi neutri oltre che di acido-albumine e prodotti di ulteriore idratazione degli albuminoidi (acidi ammidati e loro cloruri?), continuazione dello stimolo sulle glandole pepto-cloridiche per la presenza di questi prodotti incompleti della digestione e quindi ipersecrezione acida capace solo dopo lungo tempo, continuando molto attivamente, di compensare la scarsa azione del fermento peptico, fino a far avanzare la digestione gastrica in modo comportabile all'organismo per l'azione combinata dell'HCl e della T^a del corpo (Sansoni).

Per giungere a questo però diventa necessario un tempo più lungo del normale come appare dallo svuotamento dello stomaco ritardato in modo notevole.

In questo modo si spiegano i fatti da noi riscontrati nell'esame microscopico, chimico e motorio della funzionalità gastrica e nelle ricerche fatte in vitro e che altrimenti sembrerebbero contraddittorii e tali da far pensare a una serie di errori nella constatazione dei fatti medesimi.

Serono e Percival (1) in un lavoro eseguito nel 1898 nella Clinica Medica di Torino per esperimentare un loro metodo di dosaggio dei vari costituenti l'acidità gastrica, trovarono notevolmente inferiore l'acidità totale dosata col solito metodo alla somma dell'acidità fissa e dell'acidità volatile, in caso di rallentato chimismo gastrico. Così pure Hayem e Winter (2) notarono che in succhi gastrici anormali HCl libero + HCl combinato spesso è maggiore dell'acidità totale.

Come questa differenza tra HCl totale e acidità totale non sia citata da molti osservatori che ammettono a priori HCl totale minore di acidità totale tanto che sottraendo l'uno dall'altra si dovrebbe avere l'acidità dovuta ad acidi organici, si può spiegare col fatto che nel più dei casi

(1) Loco citato.
(2) *Du chimisme stomacal*, Masson Editeur, Paris.

si tratta di individui in cui le due secrezioni cloridrica e pepsinica sono normali oppure alterate con diminuzione di ambedue o con sola ipocloridria. Nei primi l'azione dell'HCl procede d'accordo con quella pepsinica e quindi dai primi composti cloro-albuminosi si passa subito alla peptonizzazione (composti acidi) e in seguito al conseguente regolare vuotarsi dello stomaco non giunge a prodursi quantità notevole di acidi ammidati. Nei secondi l'aumento degli acidi organici, assenti nel nostro caso, con la diminuita secrezione cloridrica (poichè l'HCl trattenuto dall'albumina è tanto di più quanto più HCl è contenuto nel miscuglio), mentre l'attività della pepsina si esplica per quanto è possibile date le condizioni dell'ambiente gastrico, possono impedire che si sveli la differenza da me notata, poichè i varii metodi di esame clinico non danno esattamente i valori riferentisi a ciascun acido organico ed inorganico.

Come controprova del nostro asserto può accettarsi la presenza di minor quantità di HCl combinato nel pasto di prova di Ewald estratto più tardi, in cui il processo digestivo era più avanzato, come hanno dimostrato anche le più intense reazioni del peptone.

Alla nostra asserzione che nel succo gastrico di cui è questione vi fosse insufficiente secrezione di pepsina, si potrebbe obbiettare che di insufficienza della pepsina non si può parlare perchè le digestioni artificiali e l'esame del filtrato ne hanno dimostrato la presenza, e siccome di essa bastano minime dosi, non è possibile credere che la quantità esistente fosse minore del necessario.

Ma noi sappiamo da esperimenti fisiologici che quanta più pepsina vi è tanto più la digestione è rapida (Landois) e che con la digestione si consuma un poco di pepsina (Grützner).

Inoltre l'azione digerente non è indeterminata nè indefinita per una data quantità di fermento, ma dopo un certo periodo di azione questa si sospende in presenza di altri albuminoidi come succede per altri fermenti zimotici. Questa è forse una delle cause per cui nella digestione gastro-intestinale abbiamo due fermenti diversi che agiscono nello stesso modo ma in ambienti diversi. Quindi la quantità della pepsina non è un fatto da doversi del tutto trascurare nella digestione gastrica, come invece si tendeva dai più mentre ora si torna a dare la debita importanza al fattore quantitativo e si cercano metodi capaci di determinarlo.

Una piccola quantità di pepsina era certamente presente nel nostro caso, ma io credo che essa fosse insufficiente a compiere tutta la somma di lavoro chimico richiestogli nel tempo normale; forse anche perchè la sua secrezione avveniva più lentamente e in minor quantità nell'unità di tempo, se mancava alle glandole peptiche tutta quella quantità x di zimogeno, abitualmente fornita dalla milza.

Con lo ammettere la presenza di una piccola quantità di pepsina, è facile rispondere alla semplice obbiezione che molti possono fare: il vostro malato, per quanto smilzato, mangia, non ha disturbi e lo stato del suo organismo si mantiene abbastanza soddisfacente; dunque digerisce bene anche senza milza.

A queste osservazioni si può rispondere: lo stato organico del nostro infermo non è tanto buono, poichè dopo l'operazione è dimagrato di circa due chili, ma, inoltre, non si tratta di negare che si possa digerire anche senza milza, tanto più che la peptonizzazione degli albuminoidi può in parte avvenire anche per la sola azione combinata dell'HCl e della T^a.

Io ho voluto solo far notare come nell'uomo, in tali condizioni, la funzione peptogena e conseguentemente la motoria siano rallentate, perchè nello stomaco giunge o si forma, o nell'unità di tempo o in tutto il periodo digestivo, una quantità di pepsina minore del normale.

Alla suddetta obbiezione poi si può rispondere: nessuno nega l'importanza della milza per le funzioni collegate al sangue, alle infezioni ed alla attività epatica, eppure l'asportazione della milza non è mortale e si può vivere con milze enormemente alterate. Nessuno può dubitare della importanza dello stomaco e della bile nella digestione, eppure si può vivere relativamente bene e a lungo senza stomaco o con occlusione completa del dotto coledoco. È oramai assodato in fisio-patologia umana e animale che certi organi interi e parti voluminose di organi si possono asportare senza danni apprezzabili alla vita, ma da questo non si potrà concludere che vi siano organi inutili o normalmente ipertrofici.

Nella nostra questione poi la complessità dei fenomeni e la pluralità degli organi che intervengono nel processo della digestione, uniti alla grandissima difficoltà di fare delle ricerche esatte e complete, rendono la soluzione dei problemi che si riferiscono alle secrezioni e al chimismo digestivi, anche più difficili.

Infatti, dai numerosi esperimenti di valorosi fisiologi è stato provato, come si è detto avanti, che la funzione pancreatica è direttamente dipendente dalla presenza o meno della milza per quello che si riferisce alla digestione degli albuminoidi. Pure è indiscutibile che la funzione pancreatica abbia un altissimo valore nel chimismo digestivo albuminoideo. L'aumentata secrezione peptica compensatrice dello stomaco, ammessa da Herzen, oltre che essere incomprensibile, data la simiglianza di azione di costituzione della tripsina e pepsina, è contraddetta dalle ricerche anteriori, oltre che da quelle sperimentali di Luciani e dalle mie.

Non è quindi da dubitare che qualche altro organo o tessuno prenda, in parte, la funzione spettante alla milza, in rapporto così alla digestione

gastrica, come a quella pancreatica. La maggior durata della digestione gastrica, che permette un'azione il più possibile intensa e profonda dell'HCl sugli albuminoidi, sopratutto per l'aumentata secrezione cloridrica, può considerarsi già un primo grado di compensazione alla poca pepsina. Quali altre parti dell'organismo possano poi assumersi questa funzione secretoria compensativa io non dirò, non avendo elementi su cui appoggiare una qualsiasi ipotesi, ma, conoscendo la struttura splenica, è facile comprendere da che parte debbano piuttosto rivolgersi le supposizioni e le eventuali ricerche cliniche e sperimentali.

Al nostro caso potrebbesi fare anche un'altra obbiezione per infirmare il valore da attribuirsi a queste ricerche, ed è la mancante conoscenza da parte nostra della funzione gastrica prima della splenectomia.

Però se vi è caso in cui questa lacuna sia di poca importanza è il nostro, in cui lo stato, profondamente alterato della struttura anatomica della milza, con presenza di pigmento nero e sclerosi connettivale, oltre una perisplenite e l'impianto di una voluminosa cisti, doveva aver già modificato sotto ogni rapporto e in modo notevole la sua attività funzionale.

Le nostre ricerche sono cliniche e non di laboratorio; quindi, non essendo possibile disporre sempre tutto come quando si esperimenta su animali, non ho potuto eseguire queste ricerche lunghe e fastidiose per l'infermo, quando la diagnosi di cisti splenica era incerta e non si sapeva se sarebbe stata necessaria o no la splenectomia. Da ulteriori e più ampie ricerche su soggetti simili si potrà stabilire se i fatti da me riscontrati siano costanti e collegati alla mancanza della milza.

Riassumendo, questi sono i fatti principali da noi osservati dopo la splenectomia:

a) insufficiente e rallentata digestione degli albuminoidi così *in vitro*, come dall'esame del filtrato gastrico;

b) Secrezione cloridrica, protratta e aumentata specialmente per l'HCl combinato non svelabile ai reattivi coloranti indicatori dell'acidità;

c) Mancanza di fermentazioni anormali;

d) Ritardato vuotamento dello stomaco;

e) Attivazione della digestione artificiale, aggiungendo al filtrato gastrico della pepsina o dell'estratto splenico di agnello;

f) Mancanza di fenomeni subbiettivi da parte dell'individuo, se si eccettua una certa ipereccitabilità gastrica col pasto di Ferrannini e una discreta diminuzione del peso del corpo.

Da questi fatti ci sembra lecito trarre le seguenti conclusioni:

1° La milza molto probabilmente ha una parte attiva nella digestione gastrica degli albuminoidi, come già è stato provato nella pancreatica.

2° Questa azione della milza deve dipendere da una secrezione interna (pepsinogeno?) che influisce o sulla quantità secreta o sull'attività della pepsina.

3° Negli individui smilzati la peptonizzazione degli albuminoidi nello stomaco e in vitro con il succo gastrico estratto è notevolmente rallentata o diminuita, ma si può effettuare in un certo grado per una azione compensativa indeterminata di qualche altro organo e per l'aumentata secrezione cloridrica.

E così è evidente il fatto che, dopo un trentennio, con i nuovi metodi di ricerca si è potuto confermare tanto nella clinica come nel laboratorio quello che il mio illustre maestro, il prof. Baccelli, aveva prima intuito e poi dimostrato con argomenti anatomici, fisiologici e clinici.

III.

LABORATORIO DI FARMACOLOGIA SPERIMENTALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI

Citrato e metafosfato sodico in rapporto alla funzione del calcio

per il prof. L. SABBATANI.

Prendo occasione dalla necessità in cui mi trovo di dovere rettificare un fatto che, così come viene enunciato, parrebbe infirmare in parte i risultati delle mie ricerche sul citrato trisodico, per spiegare alcune reazioni già pubblicate, e per annunziare nuovi risultati sperimentali molto interessanti, che ora proprio ho ottenuto studiando il metafosfato sodico, i quali risultati confermano pienamente l'ipotesi da me annunziata circa la funzionalità biologica del calcio.

Dal resoconto particolare della Società medico-chirurgica di Bologna, redatto dal dott. Barbèra e pubblicato nel *Policlinico*, Anno VIII, fasc. 9, 28 dicembre 1901 (Supplemento settimanale, pag. 271-273), apprendo ora soltanto che nell'adunanza scientifica del 6 dicembre 1901 il prof. Novi, dopo avere consultato il prof. Plancher, prendeva occasione dalla lettura del processo verbale della seduta antecedente per affermare che, nella miscela di citrato trisodico e cloruro calcico da me usata nelle mie esperienze, il calcio è allo stato di ione. Egli dice: « Certamente poi il calcio si trova là dentro allo stato di ione, *perchè trattata la* « *soluzione con ossalato di ammonio si ha precipitazione di ossalato di calcio* ».

Io invece ho dimostrato che *nelle mie soluzioni contenenti tre molecole di citrato per ogni atomo di calcio, questo resta chimicamente immobilizzato, sicchè non dà più la reazione sua caratteristica e sensibilissima coll'ossalato ammonico.*

Il risultato opposto ottenuto da Novi dipende probabilmente dal fatto che egli non s'è messo nelle condizioni sperimentali da me fissate, e non avendo

forse considerato che *in queste mie esperienze l'ossalato ammonico è semplicemente reattivo indicatore di un limite* (quantità di citrato sufficiente a mascherare le proprietà chimiche di una data quantità di calcio) ne ha aggiunto un eccesso, anzichè una piccola quantità. Se così avesse fatto, avrebbe sicuramente visto che, ad esempio, con un milligrammo di ossalato ammonico puro si riconosce molto bene la presenza di calcio in una soluzione assai diluita; avrebbe visto che si riconosce ancora benissimo il calcio in presenza di citrato, quando però vi è poco citrato; avrebbe visto in fine che vi è un limite oltre il quale non si riesce più a svelare la presenza del calcio e ciò avviene quando si hanno nella soluzione tre molecole di citrato per una di cloruro calcico.

L'aggiunta di un eccesso di ossalato ammonico darà certo e sempre un precipitato calcare, non ostante la presenza del citrato; ma ciò non ha nulla a che vedere colle mie esperienze, nelle quali l'ossalato ammonico deve essere usato collo stesso criterio con cui si userebbe il tornasole nella ricerca dell'acidità.

Qui l'ossalato non deve servire, come d'ordinario, a decalcificare la soluzione, ma a dirci se in essa esiste del calcio libero, chimicamente attivo, capace di reagire direttamente coll'ossalato; calcio allo stato di ione.

L'eccesso di reattivo rompe quello stato di equilibrio molecolare della soluzione citro-calcica, per il quale appunto il calcio restava chimicamente immobilizzato, e lo svela come libero là dove non era libero.

In questo probabilmente sta l'equivoco che ha condotto Novi a fare una esperienza che non è la mia, e l'ha portato ad una conclusione erronea. Così e non altrimenti deve essere sorto l'equivoco; poichè il fatto generico, che i citrati alcalini impediscano le reazioni precipitanti dei sali di calcio, non l'ho certo scoperto io ed è noto a tutti fin dal 1857. Questo fatto ha dato occasione a molti lavori sperimentali di Spiller (1), di Draper (2), Carey Lea (3), ad applicazioni pratiche nell'analisi dei concimi chimici di Luck (4), a discussioni ed ipotesi di Lebaigne (5) e Landrin (6), del 1864 e del 1882. Anche nel trattato di analisi chimica quantitativa del Fresenius (7) a pag. 129 si legge: « la précipitation de la « chaux par les carbonates alcalins est complètement empêchée ou rendue très- « incomplète par la présence des citrates (Spiller) ou des métaphosphates al- « calins (Rube) » ed a pag. 130: « Les citrates (Spiller) et les métaphosphates « (Rube) alcalins compêchent ou rendent incomplète la précipitation de la chaux « par les oxalates alcalins ».

---

(1) JOHN SPILLER. Quarterl. Journ. of the Chem. Soc. X, 110 (1857). — JOHN SPILLER. Chem. News, 1863, n. 210, 280.

(2) DRAPER H. N. Pharm. Journ. and Transaction [2] V, n. 8. 374. Zeitsch. f. analyt. Chem., *3*, 144 (1864). — DRAPER H. N. Chem. News, 1863, n. 212, 306.

(3) CAREY LEA. Zeitsch. f. analyt. Chem., *13*, 457 (1874).

(4) LUCK E. Zeitsch. f. analyt. Chem., *14*, 313 (1875).

(5) LEBAIGNE E. *Action des citrates alcalins sur les sels.* Journ. de pharm. et de chim., [3], *46*, 165 (1864).

(6) LANDRIN E. *Recherches sur les citrates ammoniacaux.* Journ. de pharm. et de chim., [5], *25*, 233 (1882).

(7) FRESENIUS R. *Traité d'analyse chimique quantitative.* Sixième édition française par L. Gautier. Paris, Masson et Ce.

In base a questi fatti sicuri e nell'interesse delle mie esperienze sugli animali *cercai di stabilire il rapporto molecolare entro cui il citrato trisodico riesce a mascherare la presenza del calcio*, e nel mio primo lavoro sul calcio (1) ho potuto dimostrare che quando si hanno tre molecole di citrato trisodico per un atomo di calcio questo non dà più la reazione caratteristica coll'ossalato ammonico.

Io descrivevo allora l'esperienza così:

« Prendo due soluzioni esattamente equimolecolari di citrato trisodico cri-
« stallizzato (gr. 20 in 100 cmc. H^2 O) e di cloruro calcico fuso (gr. 6,2 in
« 100 cmc. H^2 O), poi, in vasi separati mescolo queste soluzioni a varie propor-
« zioni, versando il cloruro nel citrato [in nota osservavo che — appena si ag-
« giunge il cloruro, si forma un precipitato bianco, abbondante, che però scom-
« pare subito agitando. —] dopo pochi minuti, ed essendo limpidissime le miscele
« fatte, aggiungo a tutte una goccia di soluzione al 5 °/₀ di ossalato ammonico,
« che serve come indicatore del calcio libero, attivo ».

Presentavo poi allora il risultato dell'esperienza riassunto in uno specchietto che qui pure riporto.

SAGGIO	Citrato in centimetri cubi	Cloruro in centimetri cubi	Acqua in centimetri cubi	Ossalato in goccie	*Osservazioni*
1.	6	1	..	1	limpidissimo.
2.	3	1	..	1	id.
3.	3	1	..	1	id.
4.	2.9	1	0.1	1	intorbidamento lieve.
5.	2.7	1	0.3	1	intorbidamento forte.
6.	2.5	1	0.5	1	precipitato.
7.	2	1	1.0	1	precipitato abbondante.

Ora, per scrupolo, ho ripetuto questa esperienza e ne ho ottenuto lo stesso risultato di allora: ma poi, facendo anche variare la diluzione dei liquidi, con una quantità fissa di ossalato (1 milligrammo) non s'aveva mai traccia di intorbidamento quando il rapporto fra citrato e cloruro era di 3 ad uno; e compariva sempre che la proporzione del citrato era minore di quella suddetta.

Aggiungerò inoltre che, da ricerche fisico-chimiche attualmente in corso sulle soluzioni citro-calciche e con cloruro di calcio cristallizzato, apparirebbe che tre molecole di citrato possono immobilizzare ancor più che una molecola di cloruro.

I valori più bassi ottenuti prima si potrebbero ascrivere ad impurità del

(1) SABBATANI L. *Calcio e citrato trisodico nella coagulazione del sangue, della linfa e del latte.* Atti della R. Accademia delle Scienze di Torino, vol. XXXVI, adunanza del 18 novembre 1900.

cloruro fuso (1); ma è pure da ricordare che trattandosi di uno stato speciale di equilibrio molto complesso, fra molecole e ioni di diversi sali, molte sono le cause che possono far variare il potere del citrato di immobilizzare il calcio (temperatura, diluzione, natura del sale di calcio, quantità di reattivo ossalico, ecc.).

Indipendentemente però da queste questioni fisico-chimiche, nell'interesse pratico delle esperienze sugli animali, il rapporto di tre ad uno si è addimostrato necessario e sufficiente, tanto rispetto alla coagulazione del sangue, che all'azione tossica generale, a manifestare netto l'antagonismo d'azione fra il citrato trisodico ed il calcio.

Dallo studio di questo antagonismo, il quale è di natura chimica, ho potuto concludere che il citrato trisodico riesce tossico in quanto immobilizza chimicamente il calcio sciolto, chimicamente attivo, che incontra negli organi; verosimilmente allo stato di ione.

Ho emessa poi l'ipotesi che questo calcio abbia funzione biologica permanente moderatrice sull'attività cellulare.

Questa ipotesi, che spiega benissimo tutti i fatti noti, e trova conferma da recenti ricerche di Friedenthal (2) coll'ossalato fluoruro e sapone sodico, e da ricerche mie sulla corteccia cerebrale (3) mi ha permesso di prevedere l'azione del metafosfato sodico, e dico prevedere, poichè a me non consta che da altri sia stato studiato in rapporto all'azione che ha sui sali di calcio.

Abbiamo veduto sopra che, come i citrati, i metafosfati alcalini impediscono le reazioni precipitanti dei sali di calcio, ed ora posso affermare che, come il citrato trisodico, il metafosfato sodico impedisce la coagulazione del sangue a piccole dosi; che, come il citrato, applicato sui muscoli provoca delle contrazioni fibrillari, le quali sono date pure dall'ossalato, sapone sodico (Friedenthal), e dalle soluzioni non contenenti ioni di calcio (Loeb); posso affermare che, come il citrato, anche il metafosfato per applicazioni dirette ed a dosi piccolissime, provoca aumento della eccitabilità elettrica della corteccia, e scoppio di convulsioni epilettiche spontanee; che sul midollo provoca istantaneamente tetano gravissimo, ecc., ecc.

Lo studio del metafosfato sodico, già quasi terminato, costituirà appunto la seconda parte delle mie ricerche sulla funzione biologica del calcio, le quali saranno tanto più interessanti delle prime, in quanto l'acido metafosforico per se stesso, per i rapporti suoi chimici coll'acido ortofosforico, e per le nucleine, se veramente contengono di questo acido, è più interessante del citrico.

Dopo ciò, s'io poteva avere dei dubbi sulla attendibilità delle conclusioni a cui mi portarono le ricerche sul citrato, ora sono svaniti quasi del tutto.

Cagliari, 22 gennaio 1902.

---

(1) DIBBITS. Soc. pour l'avancem. des sc. natur. d'Amsterdam, 6 nov. 1872 (citato dal RIVOT et MARGOTTET in *Encyclopédie chim.*, del FREMY).
WEBER A. Ber. 15, p. 2316.
(2) FRIEDENTHAL H. *Ueber die Giftwirkung der Seifen und der anderen kalkfällenden Mittel.* — Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin, Sitzung am 9 November 1900. Arch. für Anat. u. Physiol. 1901, Heft I u. II.
(3) SABBATANI L. *Importanza del calcio che trovasi nella corteccia cerebrale.* — Rivista sperimentale di freniatria e medicina legale. Vol. XXVII, fasc. III-IV, 1901 p. 946-956.

IV.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma
diretta dal Prof. L. CONCETTI

Sul metodo migliore per la cura ipodermica con lo iodio

STUDIO SPERIMENTALE E CLINICO (BAMBINI ED ADULTI)

per il dott. L. M. SPOLVERINI
assistente nella Clinica ed aiuto medico negli Ospedali.

L'esperienza di ogni giorno prova chiaramente come tra tutti i medicamenti, che noi possediamo, quello a cui più spesso dobbiamo ricorrere è lo ioduro di potassio, giacchè esso è, per consenso unanime, un rimedio sovrano per un numero svariato di malattie. D'altra parte è pure vero che quando il paziente è costretto a fare uso di ioduro, specialmente se in alte dosi, assai spesso nella pratica si va incontro ad inconvenienti di diversa natura, per cui abbastanza frequentemente si deve sospendere la somministrazione del medicamento. Ma oltre i disturbi, a tutti noti, che può causare lo ioduro preso per bocca, occorre anche tener presente che in certe affezioni lo iodio sembra che non giovi se non è somministrato per via ipodermica e allo stato metallico. Difatti l'esperienza oramai di moltissimi, ha provato che le iniezioni iodo-iodurate alla Durante riescono utili in certe manifestazioni tubercolari. Ora con tale mezzo, che è il più comunemente usato, si possono iniettare da 1 a 2 centigrammi di iodio; ma d'altronde è certo che esso presenta un inconveniente, in specie pei pediatri, tutt'altro che trascurabile e che spesso è la causa unica, che lo fa abortire nella pratica, cioè il *dolore*.

Infine conviene anche riflettere che in tal modo si riesce ad iniettare solo piccolissime quantità di iodio: mentre per alcuni malati non tubercolosi, e specialmente intolleranti di ioduro, sarebbe desiderabile possedere un mezzo per somministrare per via ipodermica dosi relativamente generose di iodio.

Al dolore, cui anche i primi osservatori usando la formola del Durante hanno dovuto lamentare, si è cercato da vario tempo ed in vari modi di porvi riparo, tentando di modificare la soluzione iodo-iodurata. Così per tralasciare le altre, dirò che quella più in uso qui in Roma per la cura delle manifestazioni tubercolari contiene anche glicerina e guaiacolo. Per altro a dire il vero non si riesce a comprendere come la presenza della glicerina (sostanza fortemente disidratante) e del guaiacolo (da per sè solo abbastanza caustico) faccia divenire più sopportabile la iniezione iodo-iodurata! Difatti anche in tale modo in pratica si

è ben lontani dall'aver eliminato l'inconveniente del dolore: senza contare che sempre è scarsa la quantità di iodio che così si può iniettare. In vista di tutto questo io procurai di cercare un'altra via di introduzione dello iodio metallico, la quale avesse il duplice scopo di togliere il dolore e nello stesso tempo mi concedesse di potere introdurre nell'organismo ogni volta, accanto alle quantità piccole, anche dosi generose di medicamento. E difatti colle iniezioni endovenose si riesce a questo intento, come lo dimostrano le ricerche sia sperimentali sugli animali, sia cliniche, da me riferite per esteso in due note distinte.

Ma tale metodo per quanto utile e scevro di ogni pericolo per la sua stessa natura non può, nè deve essere applicato in ogni caso, in cui sia indicato lo iodio, ma deve essere riservato (come in genere le iniezioni endovenose) in certi casi gravi e speciali. Quindi è che io, in tale modo essendo riuscito ad eliminare gli inconvenienti sopra ricordati non in tutti i casi, ma solo in date circostanze, ho continuato nelle ricerche affine di trovare una soluzione *di iodio puro* a titolo relativamente elevato che per la via sotto-cutanea (a tutti e sempre accessibile) riuscisse senza dolore e senza irritazione locale, per poterla in special modo applicare sui bambini, i quali pur troppo sono quelli, che danno il maggior contingente di affezioni tubercolari, che risentono grande giovamento dallo iodio non combinato ai sali, ed in cui veramente la soluzione acquosa iodo-iodurata non è molto bene applicabile.

È naturale che io abbia abbandonata subito l'idea di aggiungere anestetici alla formula primitiva del Durante per molteplici ragioni facili a comprendersi: invece pensando che ciò che provoca dolore, oltre lo iodio metallico, è anche lo ioduro di potassio, ho studiato il modo di eliminarlo; visto che tanto la sua azione terapeutica in tali proporzioni era pressochè nulla, e la sua presenza era necessaria solamente per sciogliere lo iodio. Inoltre per potere diminuire l'azione caustica dello iodio metallico ho cercato di fare in modo che esso potesse venire introdotto sottocute in un veicolo, che quasi lo avvolgesse e che non fosse di rapido assorbimento come l'acqua. A tutto ciò avrebbe meravigliosamente corrisposto l'olio di oliva purissimo deacidificato.

Ora in terapia già sono note le soluzioni oleose di iodio. Difatti Coronedi e Marchetti nell'anno 1896 studiarono gli olii grassi iodati, che essi stessi riuscirono a preparare e precisamente sotto due forme diverse e cioè olio iodato n. 1, e olio iodato n. 2. Il n. 1 è una soluzione diretta all'1 % di iodio metallico in olio di mandorle, che è perfettamente incolore, e l'altro n. 2 una soluzione di monocloruro di iodio in olio di mandorle, però al 20 %, anch'essa incolora e tale per altro che insieme ad ogni molecola di iodio se ne inietta anche una di cloro (acido cloro iodo stearico). Ambedue queste soluzioni oleose contenenti iodio puro la prima, ed un sale di iodio la seconda, da introdursi per via ipodermica nell'organismo, secondo le esperienze dei predetti autori non sono dolorose, non danno reazione locale, sono assorbite lentamente, sono più assimilabili perchè lo iodio vi è sotto composto organico, e rimane per vario tempo immagazzinato nel grasso dell'organismo, per cui esse rappresenterebbero la forma di iodio alimentare. Inoltre questi stessi sperimentatori hanno potuto dimostrare un fatto

molto interessante e che cioè lo iodio della soluzione n. 1 non è mai eliminato colle urine sotto forma di ioduro o di iodato alcalino, ma sempre sotto forma di composto organico e precisamente combinato coll'acido oleico, per cui sembra che esso contenente iodio, dopo introdotto nell'organismo, si saponifichi colla soda e come tale entri in circolo ed infine attraversi il filtro renale. Il contrario avviene colla soluzione n. 2, contenenente iodio e cloro; qui lo iodio dell'acido cloro-iodo stearico inoculato abbandona l'organismo attraversando il rene in massima parte sotto forma di ioduro alcalino, ed in piccola parte in combinazione organica.

È quindi chiaro che in pratica deve riuscire più utile la soluzione n. 1, cioè quella diretta dello iodio in olio; giacchè la molecola dell'acido oleico sembra opporre ai processi di distruzione organica maggiore resistenza della molecola dell'acido cloro-iodo stearico.

Un anno dopo Winternitz (1897) non tenendo conto dei lavori di Coronedi e Marchetti nel fabbricare e nello sperimentare la sua *iodipina*, scriveva non essere noto il contegno dei prodotti di addizione iodica dei grassi in seno all'organismo. La iodipina si prepara facendo agire il cloruro di iodio nell'olio di sesame, in modo che questa soluzione contenente insieme cloro e iodio viene quasi a corrispondere a quella n. 2 di Coronedi e Marchetti: soltanto che il Winternitz l'ha somministrata per bocca e non per via ipodermica e quindi nessuna meraviglia che poi egli abbia trovato lo iodio anche nel fegato degli animali così trattati.

Come si vede adunque noi già possediamo le soluzioni oleose di iodio, ma di iodio puro soltanto una, e precisamente quella all'1 °/₀ di Coronedi e Marchetti.

Questi stessi autori, però, secondo le loro stesse espressioni, volendo studiare un grasso iodato con una percentuale superiore, acciò corrispondesse per gli usi terapeutici, tenuto conto che l'olio di mandorle non scioglie quantità maggiore dell'1 °/₀ di iodio, ricorsero non più ad una soluzione diretta dello iodio puro in olio, ma ad un sale di iodio (mono cloruro) e così poterono ottenere l'olio iodato 2 contenente come sopra si è detto cloro e iodio.

Ora si comprende assai facilmente come per la cura di certe malattie, tra cui specialmente la tubercolosi, sarebbe senza dubbio preferibile il possedere una soluzione oleosa di iodio, in cui però questo vi fosse contenuto in quantità molto maggiore dell'1 °/₀ e vi si trovasse molto allo stato di purezza assoluta senza che prima fosse allo stato di sale e senza anche l'aggiunta di cloro: giacchè è stato chiaramente dimostrato che è precisamente in tale modo che l'alogeno riesce maggiormente utile, anche perchè attraversa l'organismo e viene poi eliminato sempre sotto forma di composto organico, a differenza di ciò che accade coll'olio iodato contenente anche il cloro, come avanti si è detto.

Questo è appunto il quesito che mi sono proposto di risolvere oltre che per le ragioni accennate da principio del presente lavoro, anche per complemento delle ricerche eseguite da Coronedi e Marchetti e di quelle mie sulle iniezioni endovenose iodo-iodurate.

Certo che il compito non era scevro di difficoltà, e nei tentativi per ottenere una tale soluzione oleosa di iodio metallico mi fu di validissimo aiuto la cooperazione del dott. Gammarelli (farmacista capo degli ospedali di Roma).

Ecco con quale procedimento si riuscì nell'intento:

Si prende una data quantità di iodio metallico e si scioglie in etere solforico, avvertendo però di adoperare la minore quantità possibile di etere. Ottenuta così la soluzione eterea di iodio si aggiunge quel tanto di olio di oliva purissimo deacidificato, che è necessario per avere una soluzione oleosa di iodio del titolo, che si desidera preparare: dopo di avere il tutto bene agitato e mescolato si mette a bagnomaria a distillare tutto l'etere. Ne residua un liquido oleoso limpido, di colorito oscuro olivastro e che contiene lo iodio metallico disciolto in olio e più precisamente in combinazione organica coll'olio di oliva.

La soluzione che io ho adoperata per queste ricerche è stata al 5 %: si possono fare soluzioni anche più forti, ma credo che in pratica per lo scopo pel quale essa deve servire, quella al 5 % sia sufficiente: tanto più se si tiene conto che dosi maggiori di iodio alcune volte finiscono per non sciogliersi completamente nell'olio con questo metodo, e quindi precipitano al fondo.

Si comprende facilmente come, ottenuta una tale soluzione, fosse mio dovere di fare ricerche in proposito sugli animali prima d'intraprenderle sull'organismo umano.

PARTE I. — Ricerche sperimentali.

Con queste esperienze mi sono proposto di studiare le seguenti questioni:

1. Il punto più adatto per l'iniezione.
2. Gli effetti generali e locali.
3. La dose minima mortale.
4. La eliminazione dello iodio specialmente per le orine.
5. Quanto tempo esso dura e quanto ne viene eliminato.
6. La permanenza dello iodio nelle masse muscolari e negli organi interni.

E siccome poi ricerche di tale genere a proposito delle comuni iniezioni iodo-iodurate non credo siano state mai fatte, così io ho creduto conveniente estenderle anche a queste ultime per poter fare meglio il confronto tra i due metodi di cura. Per queste esperienze mi sono servito di conigli, che sono certamente gli animali di laboratorio più adatti.

Esporrò brevemente il metodo da me tenuto per illustrare i quesiti, che mi ero proposto di studiare.

Si sa che le parti più adatte per iniettare lo iodio metallico sono in generale quelle ricche di muscoli, perchè qui si produce minore dolore e perchè l'assorbimento è meno rapido, e quindi io ho inoculato i miei conigli nei muscoli della coscia, che sono quei più voluminosi in tali animali.

Riguardo agli effetti locali ho tenuto conto di tutte quelle modificazioni, che si notavano nella parte ove era stata praticata l'operazione e specialmente dell'aumento di volume, dell'aumento di temperatura, del dolore e dei disturbi funzionali: per gli effetti generali ho studiato il peso, il respiro, la temperatura.

La dose minima mortale la ho ricercata avendo la precauzione di adoperare conigli, che non avevano subito precedenti iniezioni anche di quantità piccole di iodio per timore che queste venissero a modificare la resistenza dell'animale:

è naturale che essa variava a seconda del peso, e che io, tenendo presente quanto già si conosce dagli studi di farmacologia sullo iodio in generale, abbia cominciato con dosi relativamente leggere.

Per studiare la eliminazione dello iodio per le urine mi sono servito delle reazioni qualitative per determinare: α) in qual momento essa comincia, β) quando finisce. Ho adoperato la reazione seguente: Aggiungo all'orina alcune goccie di acido solforico diluito al decimo, e quindi goccia a goccia una soluzione di nitrito di potassa al centesimo; indi del cloroformio: si agita un poco e se vi è iodio esso si deposita nel fondo della provetta tingendo il cloroformio in un violetto più o meno intenso. Ho anche tenuto conto, quando era necessario, del colorito dell'orina del coniglio, del sangue e dell'albumina, che in essa vi si fosse potuta riscontrare.

La ricerca quantitativa dello iodio nelle orine non è stata certo eseguita in tutti gli animali, ma solo in alcuni.

Ecco come la praticavo: si alcalinizza l'urina che viene poi essiccatta e calcinata. Le ceneri si lavano con alcool assoluto, che si fa evaporare; poi si aggiunge acqua distillata e si filtra il tutto lavando più volte il filtro; il liquido si raccoglie in provetta graduata, ed ad essa si aggiunge come sopra è stato detto dall'acido solforico diluito al decimo, del cloroformio e del nitrito di potassa a goccie e si agita. D'altra parte in un'altra provetta uguale alla prima si pone una soluzione di titolo conosciuto di iodio in cloroformio. Confronto allora i colori del cloroformio delle due provette, ed aggiungo in quella in cui ho fatto la reazione tanto cloroformio, quanto ne occorre per avere un tinta uguale a quella della soluzione titolata. Misuro l'altezza della colonna di cloroformio e facendo le debite proporzioni, posso stabilire quanto iodio è contenuto nel liquido esaminato.

Di grande importanza era lo stabilire il passaggio dello iodio nei muscoli e negli organi interni (fegato, rene, milza, pancreas, polmoni) ed il suo modo di comportamento anche dopo finita l'eliminazione per le orine. A tale scopo raccoglievo o l'organo interno, che volevo esaminare, o le masse muscolari, eppoi seguivo due metodi per la ricerca dello iodio: o estraevo il succo da tutta la massa mediante la pressa di Buchner, e poi una parte determinata di esso era posta a calcinare; ovvero dopo aver pesato il tutto ne prendevo una parte e la mettevo direttamente ad incenerire. Comunque le ceneri venivano trattate con acqua distillata e su questo liquido passato al filtro, ho fatto la medesima reazione avanti descritta per le orine. Solo dopo avere bene studiato e cercato di risolvere tutte queste varie questioni io potevo essere in grado di applicare scientificamente il rimedio sotto questa forma.

Del resto è facile comprendere di quanto interesse sia lo stabilire non solo l'eliminazione dello iodio, ma anche come si comporti nelle masse muscolari e negli organi interni, specialmente avuto riguardo al fatto se, dopo cessata l'eliminazione di esso per le orine, nell'organismo rimanga ancora medicamento, ed in che luogo ed in qual quantità; vale a dire se l'animale o l'uomo sia capace di immagazzinare dello iodio somministrato in tale guisa.

Ed ora vengo subito a riferire i risultati delle esperienze sopra i conigli; anzi a tale proposito non farò altro che trascrivere il protocollo di laboratorio:

Coniglio n. 1.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
25 novembre 1900	Gm. 0.15 di iodio = gm. 0.12 pro chilo.	1230	98	37.8	—	Dopo 15 minuti nulla.
26 » »		—	96	37.7	Leggero gonfiore alla coscia sinistra ma limitatissimo.	Dopo 10 ore tracce discrete.
27 » »		1160	90	37.7	Id.	Tracce discrete.
28 » »		1130	86	37.8	Molto diminuito.	Id.
29 » »		—	—	—	Tutto scomparso.	Id.
30 » »		1150	92	37.8	—	Tracce deboli.
1 dicembre 1900		1160	96	—	—	Tracce debolissime.
2 » »		—	—	—	—	Nulla.
3 » »		—	—	—	—	—

Muscoli ed organi interni. — Discreta quantità nei muscoli.

La dose di gm. 0.12 per chilo è stata benissimo tollerata dal coniglio: essa ha provocato effetti locali e generali del tutto trascurabili.

Coniglio n. 2.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
3 dicembre 1900	Gm. 0.20 di iodio = gm. 0.18 pro chilo.	1080	102	38.2	—	Dopo 30 minuti nulla.
4 » »		1150	100	38.7	La coscia destra un poco gonfia.	Dopo 8 ore tracce discrete.
5 » »		1140	98	38.7	Id.	Tracce discrete.
6 » »		1120	110	39.5	Id.	Id.
7 » »		1200	108	39	Notevole diminuzione.	Id.
8 » »		1070	100	39.2	Tutto scomparso.	Id.
9 » »		—	—	—	—	Id.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
10 dicembre 1900	Gm. 0. 20 di iodio = gm. 0. 18 pro chilo.	1112	108	39. 4	—	Tracce deboli.
11 » »		1280	—	—	—	Id.
12 » »		1260	120	39. 4	—	Tracce debolissime.
13 » »		—	—	—	—	Id.
14 » »		1300	130	39. 5	—	Id.
15 » »		1290	—	—	—	Nulla.
17 » »		1259	118	39	—	—
19 » »		1310	130	38. 8	—	—

Muscoli ed organi interni. — Nulla nel fegato e polmoni. Nei muscoli gm. 0. 02394 di iodio (in gm. 420 di sostanza muscolare).

Coniglio n. 3.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
3 dicembre 1900	Gm. 0. 20 di iodio = gm. 0.17 pro chilo.	1170	100	38. 1	—	—
» » »		—	—	—	—	Dopo 15 minuti nulla.
4 » »		—	—	—	Coscia leggermente tumefatta. Stato generale buono.	Dopo 5 ore tracce discrete.
5 » »		1180	86	38. 9	Id.	Id.
6 » »		1160	84	38. 9	Id.	Id.
7 » »		1110	82	|	Tutto scomparso.	Id.
8 » »		1110	112	38. 8	—	Id.
9 » »		—	—	—	—	Tracce deboli.
10 » »		1070	120	38. 1	—	Id.
11 » »		1090	—	38	—	Tracce debolissime.
12 » »		1080	104	38. 2	—	Id.
15 » »		—	—	—	—	Nulla.

Muscoli ed organi interni. — Tracce discrete nei muscoli. Nulla nella milza e nel fegato.

Tanto la dose di gm. 0. 18, che quella di gm. 0. 17 per chilo, non ha arrecato alterazioni degne di nota: solo una leggera diminuzione di peso, e nei primi giorni anche degli atti respiratori, temperatura invariata. L'irritazione locale è stata minima e tutto è scomparso in 3-4 giorni; lo stato generale sempre buono. L'eliminazione dell'iodio per le orine non ha cominciato prima di 15 minuti; ma è durata 9-12 giorni, mantenendosi presso a poco uguale nei primi giorni, eppoi andando gradatamente diminuendo. Anche dopo scomparso nelle orine si è rinvenuto in discreta quantità (gm. 0. 02394) in gm. 420 di sostanza muscolare, e nulla negli altri organi.

Coniglio n. 4.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
16 dicembre 1900		1410	112	38. 8	—	—
» » »		—	—	—	—	Dopo 30 minuti nulla.
17 » »		1420	80	37. 8	Coscie un poco ingrossate ed alquanto dolenti.	Fino alle ore 10 tracce discrete. — Fino alle ore 18 tracce discrete.
18 » »	Gm. 0. 30 di iodio = gm. 0. 21 pro chilo.	1365	64	38. 3	Id.	Fino alle ore 18 tracce discrete.
19 » »		1340	64	38. 9	Non più dolore. Stato generale buono.	Fino alle ore 10 tracce discrete. — Fino alle ore 18 tracce discrete. — Non vi è albumina.
20 » »		1280	68	38. 9	Coscie leggermente ingrossate.	Fino alle ore 18 tracce discrete.
21 » »		—	—	—	Tutto scomparso.	Id.
22 » »		1110	64	37. 8	—	Id.
23 » »		1180	—	—	—	Id.
24 » »		1220	90	38. 9	—	Fino alle ore 10 tracce discrete, alle ore 18 tracce deboli.
25 » »		1210	100	39. 2	—	Fino alle ore 18 tracce deboli.
26 » »		—	—	—	—	Alle ore 16 tracce debolissime.
27 » »		1200	96	39. 2	—	Id.
28 » »		—	—	—	—	Id.
29 » »		1195	94	39. 4	—	Nulla.
31 » »		—	—	—	—	—

Muscoli ed organi interni. — Tracce discrete nei muscoli. Nulla nei polmoni e reni.

La dose di gm. 0. 21 per chilo ha prodotto lieve prostrazione, che però si è dissipata presto: si è avuto notevole diminuzione di peso e degli atti respiratori, che è continuata pei primi 7 od 8 giorni; la temperatura sembra che non abbia inteso alcuna influenza. La tumefazione locale è stata un poco più accentuata della volta precedente (ma conviene tener conto della forte quantità di liquido introdotto, 6 cmc. in toto, in paragone delle piccole masse muscolari del coniglio), però l'ingrossamento delle coscie è scomparso in 4-5 giorni. L'eliminazione è durata 12 giorni! si è mantenuta uguale (tracce discrete) per quasi 8 giorni, poi è andata lentamente diminuendo: non si è notata mai albumina. Anche dopo scomparso nelle orine si è rinvenuto iodio nei muscoli, ma non negli organi interni (polmoni e reni).

Coniglio n. 5.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
19 dicembre 1900	Gm. 0. 30 di iodio = gm. 0. 31 pro chilo.	980	110	39. 1	—	—
» » »		—	—	—	Coscie un poco ingrossate ed alquanto dolenti.	Dopo 45 minuti tracce discrete.
20 » »		970	76	38. 6	Prostrazione.	Tracce discrete. — Non vi è albumina.
21 » »		—	—	—	Stato generale buono.	Tracce discrete.
22 » »		870	78	38. 5	Diminuito il volume delle coscie.	Id.
23 » »		850	—	—	—	Id.
24 » »		830	85	—	Tutto scomparso.	Id.
26 » »		910	108	39. 1	—	Id.
27 » »		—	—	—	—	Tracce deboli.
29 » »		960	110	39	—	Tracce debolissime.
30 » »		—	—	—	—	Id.
31 » »		—	94	38. 9	—	Nulla.

La dose di gm. 0. 31 per chilo ha anche questa volta prodotto lieve prostrazione; il peso, il respiro e la temperatura si sono presso a poco comportati come nel caso precedente.

Così dicasi dell'irritazione locale e degli effetti generali.

L'eliminazione è durata 11 giorni, seguendo lo stesso andamento della volta precedente; non si è ritrovata mai albumina.

Coniglio n. 6.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
18 gennaio 1901	Gm. 0. 40 di iodio = gm. 0. 40 pro chilo.	1000	80	38. 8	—	—
19 » »		1030	76	39	Coscie un poco ingrossate nel punto di inoculazione ed alquanto dolenti.	Tracce discrete. — Non vi è albumina nè sangue.
21 » »		1020	92	38. 1	Diminuiti i sintomi.	Id.
26 » »		960	50	37. 1	Tutto scomparso.	Id.
28 » »		—	—	—	—	Tracce deboli.
29 » »		990	68	38	—	Id.
30 » »		—	—	—	—	Id.
31 » »		1000	62	37. 8	—	Id.
1 febbraio 1901		—	—	—	—	Id.
2 » »		1080	72	39	—	Tracce debolissime.
3 » »		—	—	—	—	Nulla.
5 » »		—	—	—	—	—

Muscoli ed organi interni. — Tracce discrete nei muscoli. Nulla negli organi interni (polmoni, milza, reni).

I sintomi generali con la dose di gm. 0. 40 per chilo si sono pressochè mantenuti identici a quelli delle altre esperienze, solamente sono scomparsi un poco più tardivamente; ma ben presto il coniglio si è rimesso. Come al solito di effetti locali si è notato un ingrossamento delle coscie nel punto di inoculazione, alquanto dolente alla pressione, ciò che è andato poco a poco scomparendo in 5-6 giorni. Questa volta l'eliminazione per le orine è continuata per circa 15 giorni, seguendo sempre lo stesso comportamento. Dopo terminata, si è ucciso l'animale per far le ricerche sui muscoli (ove difatti si è rinvenuto iodio in tracce discrete); e sugli organi interni (polmoni, milza, reni) ove il risultato è stato negativo.

Coniglio n. 7.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
5 febbraio 1901	Gm. 0. 40 di iodio = gm. 0. 45 pro chilo.	940	116	38 9	—	—
» » »		—	—	—	—	Dopo 14 ore iodio in tracce discrete.
6 » »		880	60	36. 1	Prostrazione notevole. – Leggerissima reazione locale.	Tracce discrete.
7 » »		840	42	34. 6	Il coniglio è moribondo, giace su di un lato.	Id.

Il coniglio muore 40 ore dopo l'inoculazione, e prima di morire gli atti respiratori si riducono a 30 al minuto. All'autopsia si rinvengono nello stomaco numerose emorragie puntiformi: nulla a carico degli organi toracici: fegato congesto, reni oscuri colore cioccolata; nelle orine molto iodio, tracce di albumina, assenza di sangue: tanto nei muscoli che negli organi interni iodio abbondante. La dose quindi di gm. 0. 45 per chilo ha determinato la morte dopo due giorni: si è avuto diminuzione di peso, forte diminuzione della temperatura e del numero degli atti respiratori, e grande abbattimento. L'irritazione locale è stata pochissimo accentuata; difatti anche alla sezione i muscoli della coscia non hanno presentato nel punto di inoculazione alterazioni apprezzabili.

Coniglio n. 8.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
10 febbraio 1901	Gm. 0. 60 di iodio = gm. 0. 48 pro chilo.	1210	60	38. 6	—	—
12 » »		1200	62	38. 4	Leggera reazione locale. — Prostrazione.	Tracce discrete di iodio.
13 » »		1110	46	37. 8	Abbattimento notevole. — Inappetenza.	Tracce discrete di iodio. — Tracce di albumina.
14 » »		970	42	37	Il coniglio sta morendo.	Tracce discrete di iodio e tracce di albumina. — Manca il sangue.

All'autopsia si riscontrano emorragie puntiformi e diffuse a forma di chiazza nello stomaco: fegato congesto ed oscuro; così pure i reni, che appariscono colore cioccolata: nelle orine manca il sangue, vi è albumina. Nel punto di inoculazione non si rinvengono alterazioni degne di nota.

La dose quindi di gm. 0. 49 per chilo ha determinato la morte dopo 4 giorni, causando manifesti segni generali (diminuzione del peso, del respiro e poco della temperatura, abbattimento, ecc.). L'irritazione locale è stata poco sensibile.

Coniglio n. 9.

DATA	Quantità di iodio inoculata	Peso — Grammi	Respirazione	Temperatura	STATO generale e locale	URINE
20 febbraio 1901	Gm. 0. 70 di iodio = gm. 0. 55 pro chilo.	1230	110	38. 8	Subito dopo l'iniezione il coniglio giace cogli arti posteriori distesi: non può moverli: essi sono gonfi pel soverchio liquido introdotto.	Dopo 10 ore tracce discrete.
21 » »		1110	48	36	Prostrazione e inappetenza.	Tracce discrete di iodio e di albumina.
22 » »		1005	45	36	Abbattimento grande.	Tracce discrete di iodio e di albumina. — Assenza di sangue e cilindri.
23 » »		970	42	35	Il coniglio sta morendo.	—
24 » »		—	—	—	Morte.	—

All'autopsia si rinvengono le stesse alterazioni già descritte nei due casi precedenti.

Nessun fatto flogistico nel punto di inoculazione,

La dose quindi di gm. 0. 55 per chilo è stata anche essa mortale dopo aver provocato sintomi generali assai gravi e che progressivamente sono andati aumentando fino alla morte.

(*Continua*).

V.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI

Sulle policlonie

Nota del prof. dott. FERRUCCIO SCHUPFER
docente di neuropatologia e di patologia medica, aiuto di clinica.

In una nostra memoria « sulle mioclonie » pubblicata nel Policlinico del 1900, nel parlare delle mioclonie epilettiche famigliari, asserimmo che in esse *la corteccia cerebrale certamente doveva esser lesa*; ma che per spiegare tutto il quadro morboso, e specialmente *i guizzi muscolari*, ci pareva logico ammettere che *contemporaneamente* fossero lese anche le cellule delle corna anteriori. Parlando poi della miochimia dicemmo che in essa predomina l'irritazione delle cellule motorie delle corna anteriori, *associata forse ad una alterazione delle cellule cerebrali.* Lasciammo poi in sospeso la questione se potessero esistere contrazioni fibrillari e fascicolari in casi in cui la corteccia cerebrale non partecipasse in alcun modo alla lesione.

Ora siccome il Patella (1) in un lavoro veramente magistrale e completo, specialmente dal lato anatomico, sul policlono, combatte questi dubbi da noi affacciati alla teoria del Murri e sostiene l'origine *esclusivamente* corticale tanto delle mioclonie quanto delle miochimie; così ci pare conveniente ritornare brevemente sull'argomento; tanto più che da taluni autori il nostro concetto sembra sia stato frainteso.

Il Patella non avendo nel suo caso trovate alterazioni apprezzabili del midollo spinale dice che la sua osservazione costituisce il più importante ed il più solenne dei documenti sulla natura corticale del policlono, mentre a noi pare che il suo caso non possa ancora risolvere in modo definitivo la questione. Ed invero il dimostrare che in esso le clonie erano in relazione con alterazioni delle zone rolandiche non indica ancora che *tutte le mioclonie* siano di origine corticale, essendochè nel suo infermo non si trattava di guizzi muscolari; ma di scosse cloniche poderose, associate a grande effetto locomotorio, quali si possono riprodurre anche sperimentalmente coll'eccitazione delle zone motorie. Il suo caso adunque non può essere invocato contro la nostra ipotesi; poichè noi non negammo mai che in seguito ad alterazioni delle zone rolandiche si potessero avere delle clonie, specialmente quando queste, come nel caso del Patella, si aggrava-

(1) Il Policlinico, 1901, fasc. 12.

vano ad accessi; ma affacciammo solo il dubbio che i *guizzi muscolari* (e solo di questi noi parlammo) delle mioclonie epilettiche famigliari, ed in generale le contrazioni fascicolari e fibrillari o avessero bisogno per prodursi di due coefficienti l'uno corticale l'altro midollare o fossero addirittura di origine midollare. Ed avvaloravamo questa nostra ipotesi col caso di miochimia del Murri, nel quale, secondo noi, le contrazioni fibrillari potevano spiegarsi coll'associazione delle lesioni spinali con quelle corticali « ripugnandoci di ammettere per esse un'origine esclusivamente corticale ». Si deve infatti ricordare che siccome in questa importantissima osservazione del Murri i dolori si iniziarono solo 50 giorni prima della morte, e le miochimie apparvero anche più tardi, così è logico supporre che le gravi lesioni corticali (meningo-encefalite cronica) riscontrate all'autopsia avessero per molto tempo preceduto quelle alterazioni che diedero luogo alle miochimie, e le quali per conseguenza dovevano, anche nelle cellule della corteccia rolandica, essere molto leggere. E di tale opinione sembra fosse anche il Murri il quale disse che le alterazioni trovate *non erano la causa del fenomeno;* ma solo ne indicavano la sede. E si noti anche che la scarsità delle lesioni midollari non è ragione sufficiente per trascurarle; perchè se, come disse l'illustre clinico di Bologna a proposito del caso del Friedreich, « il non vedere lesioni in una data zona cerebrale non indica ch'essa sia sana » *a fortiori* non si potrà asserire l'integrità di un midollo quando in esso lesioni esistono.

Anche il Lambranzi (1), avendo riscontrato delle clonie nella demenza paralitica sostiene la loro origine esclusivamente corticale ma noi francamente non comprendiamo come i suoi casi possano scuotere la nostra opinione, quando in essi non fu praticato l'esame, neanche macroscopico, del midollo spinale. La nostra ipotesi invece trovò recentemente una conferma nel reperto anatomo-patologico del Rossi e Gonzales (2) i quali, in un caso di mioclonia epilettica, trovarono appunto lesioni diffuse a tutto l'asse cerebro-spinale.

Il Patella dice che tra le clonie ad ampi movimenti e le miochimie è tutta questione di quantità del fenomeno; ma a noi non pare si possa senz'altro accettare tale asserzione, poichè, se il suo caso dimostra che clonie ad ampi movimenti con carattere talora accessuale, e che ricordano la fase clonica dell'epilessia, possono esser in relazione con lesioni limitate alla sola zona rolandica; nessun reperto anatomo-patologico ha dimostrato che la miochimia sia in rapporto con lesioni *puramente* corticali. La mancanza delle atrofie o delle pseudo-ipertrofie nella miochimia nulla indica, chè colla stessa ragione potremmo meravigliarci che uno stimolo così lungo delle cellule corticali non conduca a fenomeni di paralisi; e neppure si può invocare la rarità delle miochimie per rispetto alle lesioni delle corna anteriori, perchè il medesimo ragionamento si potrebbe ripetere per le lesioni della corteccia.

Si potrebbe dire che nel caso del Patella oltre alle ampie clonie si ebbero anche contrazioni fibrillari in corrispondenza dei muscoli della mano; ma siccome

(1) Rivista di patologia nervosa e mentale, 1901, fasc. 6.
(2) Annali di nevrologia, 1900, fasc. IV.

tali fenomeni erano incostanti e limitati ad alcuni muscoli, anche le alterazioni delle cellule spinali avrebbero dovuto essere limitatissime e quindi rilevabili, solo qualora si fossero praticati tagli seriali: senza contare che l'integrità assoluta di esse non fu trovata neanche nel caso del Patella.

Il Patella espone il dubbio che anche nell'atrofia muscolare progressiva possano esistere alterazioni della corteccia cerebrale, e dice che colla ipotesi da noi emessa si viene a rovesciare tutta intera la dottrina del geniale clinico di Bologna. Ma chi ben consideri si accorgerà di leggieri che la prima delle nostre potesi non nega affatto il valore che spetta alla dottrina corticale del Murri; ma viene solo a modificarla per rispetto alle contrazioni fascicolari e fibrillari.

Il sostenere infatti che p. e. le miochimie ed i guizzi muscolari della mioclonia epilettica famigliare non sono determinati da una *lesione che risieda solamente* nella corticalità, potrebbe benissimo conciliarsi coll'ipotesi che la zona clonogena fosse nella corteccia, ma che per produrre la contrazione di singoli muscoli, o di parti di muscolo, o di fasci, o di fibre fosse necessaria una alterazione anche delle cellule delle corna anteriori. Non si deve infatti dimenticare che nella discussione fatta nel nostro lavoro noi ci riferivamo in modo speciale alla mioclonia epilettica famigliare e che a questa in particolar modo si deve applicare questo nostro modo di concepire le cose.

In tal guisa la teoria del Murri non riceverebbe certo maggiore scossa di quella che non ne riceverebbe p. e. dall'opinione del Silvestrini (1) il quale dice che il distretto motore corticale può esser sede di uno stimolo abnorme come diffusione di stimolo altrimenti localizzato, e che per conseguenza lo stimolo eccitatore può trovarsi anche nelle terminazioni nervose periferiche.

Se così fossero le cose è evidente che in questi casi le alterazioni delle cellule cerebrali potrebbero benissimo sfuggire ai nostri mezzi di ricerca, e non esser più gravi di quelle finora riscontrate nel midollo spinale di questi infermi.

L'avvenire dirà se la prima delle nostre ipotesi è la vera, o se invece per spiegare le contrazioni fascicolari e fibrillari dell'atrofia muscolare spinale, della siringomielia della sclerosi laterale amiotrofica, della sclerosi a placche, ecc. sia da rifiutare un'origine anche parzialmente corticale, e si debba invece ammettere una origine esclusivamente midollare, conformemente alla seconda delle nostre ipotesi.

---

(1) Rivista critica di clinica medica, 1901, n. 8.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr resp.*

(48)

Anno IX. Roma, marzo 1902 Vol. IX-M. (fasc. 4).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. G. BACCELLI

Ulteriore contributo allo studio dei disturbi nervosi e delle nevriti malariche, con particolare riguardo alla loro patogenesi.

Ricerche del prof. dott. FERRUCCIO SCHUPFER
docente di neuropatologia e di patologia speciale medica. Aiuto di clinica.

In una precedente pubblicazione (1) rendemmo noti sei casi di quei disturbi nervosi nei malarici, che si avvicinano a quelli finora designati come casi di malaria con sintomi di sclerosi a placche; e, prendendo in esame le memorie fino allora pubblicate su questo argomento, venimmo ad alcune conclusioni che qui brevemente riassumiamo:

I. Il disordine dei movimenti, che è il fatto più frequente in tali infermi, riveste in generale i caratteri dell'atassia cerebellare. Però una semplice lesione cerebellare non basta a spiegare tutto il quadro morboso di questi casi, sebbene possa rendere sufficiente ragione di qualcuno di quelli in cui all'atassia è unito solamente il nistagmo, l'oscillazione del tronco ed un certo grado di disartria, ossia quel gruppo di sintomi che è il più frequente a riscontrarsi in tali infermi e che impartisce a tale malattia una fisonomia speciale.

II. L'iniziale iperestesia, che più tardi in qualche caso si muta in ipoestesia, i fenomeni dolorifici, i disturbi obbiettivi della sensibilità, la dolorabilità dei tronchi nervosi, il sintomo del Laségue, l'atrofia muscolare, l'alterazione della

(1) *Sopra alcuni disturbi nervosi nella malaria.* Bullettino della R. Accademia medica di Roma, 1901.

eccitabilità elettrica dei muscoli, si devono verosimilmente attribuire ad una affezione dei nervi periferici. Siccome però altri sintomi si conciliano meglio con lesioni encefaliche o midollari, così, pur non escludendo in modo assoluto che dall'associazione di lesioni periferiche con lesioni cerebellari potesse risultare un quadro simile a quello di qualcuno dei nostri malarici, ammettemmo che in essi la sintomatologia simulasse piuttosto quelle forme di *poliencephalitis* o di *poliencephalomyelitis* acuta, in cui è profondamente leso il cervelletto.

III. In questi malarici alcuni sintomi sono fugaci od appena accennati, ed alcune volte sono più manifesti al momento dello svegliarsi.

IV. Oltre alle sindromi nervose suddette ce ne sono nella malaria altre che corrispondono al quadro clinico delle polinevriti, della corea elettrica, delle emiplegie, della paraplegia spastica, della miastenia, ecc., da cui in generale si distinguono per alcuni caratteri particolari: così per esempio, nella miastenia malarica, continuando nell'applicazione della corrente faradica sui muscoli, si ha un progressivo indebolimento delle contrazioni; ma non si giunge mai all'esaurimento completo.

Tra le sindromi suddette poi vi sono molte forme di passaggio.

V. Altre malattie infettive possono presentare turbe nervose simili a quelle dei malarici; ma in questi ultimi è più frequente l'inizio brusco, durante l'accesso febbrile, nel quale la malattia può d'un tratto raggiungere il suo acme, mentre poi solo eccezionalmente tende a divenire cronica.

VI. In molti di questi malarici nervosi i riflessi tendinei si esagerano notevolmente col camminare, mentre restano press'a poco immutati quando il malato è passivamente tenuto in posizione eretta, o quando, stando a letto, compie cogli arti degli esercizi mnscolari; il che noi discutemmo se si potesse mettere in rapporto con la supposta lesione del cervelletto.

VII. Quanto al modo di esordire ed all'andamento dei fenomeni nervosi noi distinguemmo:

1° casi che si iniziano in modo brusco, durante un accesso febbrile grave o pernicioso, cosicchè quando gli infermi lo hanno superato, la sindrome malarica è già al suo acme, nè più si aggrava o ritorna;

2° casi che, pur avendo un inizio brusco come i precedenti, nondimeno, anche dopo cessato l'accesso grave o pernicioso, continuano ad aggravarsi nei loro sintomi nervosi, od a presentarne dei nuovi, indipendentemente da nuovi accessi febbrili;

3° casi che non si svolgono durante accessi gravi o perniciosi, ma durante una serie, talora anche molto prolungata, di febbri di varia gravità, per modo che qualche volta riesce difficile lo stabilire il momento preciso in cui i sintomi nervosi si iniziarono. Anche in essi i successivi accessi febbrili aggravano i fenomeni nervosi;

4° casi che si presentano durante accessi di febbre mite, in individui che da qualche tempo soffrono di malaria;

5° casi che non si svolgono durante un accesso grave, ma nella convalescenza di esso, poco tempo dopo che la febbre è caduta. In essi gli accessi feb-

brili possono non presentarsi più, oppure, se si ripresentano, aggravano o fanno recidivare la forma morbosa;

6° casi che si iniziano in modo acuto in individui apirettici, ma che furono a lungo tormentati da febbri malariche, ed in cui i parassiti o esistono ancora nel sangue, nonostante l'apiressia, o non vi si trovano, ma solo temporaneamente. In essi il ripresentarsi della febbre può aggravare i sintomi nervosi, o farli ricomparire;

7° casi che si svolgono in malarici cronici, apirettici da lungo tempo, ed in cui, neanche in seguito, si presentano movimenti febbrili;

8° casi dovuti all'azione tossica della chinina.

Esistono poi molte forme di passaggio tra queste varie categorie, e, per quel che riguarda le sindromi svoltesi nell'apiressia, o durante un mite febbricitare, ammettemmo che talora si sia trattato di febbri larvate; ma femmo rilevare che tale spiegazione non è applicabile alla maggioranza dei casi.

VIII. I disturbi nervosi possono presentarsi d'un tratto, oppure lentamente ed avere carattere progressivo, ed in tal caso l'aggravamento alle volte dura pochi giorni, o mesi, alle volte tende alla cronicità, alle volte è mortale. In generale, il processo è tanto più lento quanto più sono lesi i nervi periferici.

IX. I disturbi nervosi sono in relazione esclusivamente colle febbri estivo-autunnali, sia antiche, sia recenti, sia anche primitive; però le forme nevritiche sono più frequenti nei recidivi e nei cachettici.

X. Nella comparsa dei disordini nervosi non pare abbiano alcuna importanza nè l'eredità nervosa, nè l'alcoolismo, nè la sifilide pregressa, però questi fattori possono avere una certa influenza sul progressivo aggravarsi dei sintomi, e specialmente sulla loro tendenza a passare allo stato cronico.

XI. La chinina non ha efficacia diretta sui fenomeni nervosi, almeno nella gran maggioranza dei casi: essa però si deve dare perchè impedisce le recidive, la cachessia, ecc.

Ai casi allora pubblicati siamo ora in grado di aggiungerne qualcuno di nuovo, che ci darà occasione di trattare più diffusamente alcune questioni, che nella memoria precedente furono appena accennate, e di parlare della patogenesi di questi disturbi nervosi.

Osservazione I. — N. D. R., di anni 25, calzolaio, ammogliato, entra all'ospedale il 27 giugno. Il padre è strenuo alcoolista, del resto null'altro d'importante in linea diretta o collaterale. Il D. R. non ebbe mai malattie veneree, o di altro genere; anche egli però beve smodatamente. Stette sempre a Pontecorvo, luogo montuoso dove non ebbe mai malaria. Nel marzo 1901 venne a Roma, e lavorò nella campagna romana senza contrarre malattie di sorta. Ai primi di giugno si recò ad Ostia, ed al 20 giugno andò a Porcareccia alla mietitura, dormendo nelle capanne, e nutrendosi di pane di grano, di ventresca e formaggio, e bevendo due litri di vino al giorno. Pare non abbia mai avuto nè diarrea, nè vomito. Stette bene fino alla sera del 23 giugno. Il mattino del 24 disse di non sentirsi bene e rimase a letto. I suoi compagni ritornando alla sera, notarono in lui febbre elevata, grande debolezza, coscienza obnubilata, nausea, grave disartria, ma non disturbi della deglutizione. Siccome tale stato non accennava a migliorare, la sera del 26 lo condussero all'ospedale di S. Spirito. Fin dal 19 non aveva

avuto defecazione. Al suo ingresso all'ospedale si notò che il malato giaceva in decubito dorsale, era apatico e quasi soporoso, tanto che l'anamnesi fu raccolta in parte dai parenti, in parte da lui stesso dopo la guarigione. Evidente era la astenia generale, la paresi dei facciali ed i disturbi disartrici, coi caratteri che saranno descritti in appresso. Il malato non voleva prendere cibo a causa della nausea. Il polso era frequente e molle, ma regolare. All'esame degli organi interni non si trovò nulla di notevole, se si eccettua il tumore splenico.

All'esame del sangue si notarono numerose amebe apigmentifere estivo-autunnali.

Urine scarse, senza albumina, nè zuccaro; ma così intensamente colorate da far pensare all'emoglobinuria. La temperatura era 40. 2. Si fece l'iniezione sottocutanea di gr. 1 di chinino, e più tardi se ne iniettarono altri gr. 2 nelle vene. La febbre cadde, ed il mattino del 28 il malato era completamente apirettico.

28 giugno. Il malato passò la notte in sopore. Ora non risponde alle domande. Polso piccolissimo frequente, urine più chiare. Si iniettano nelle vene altri gr. 2 di chinino, e si praticano iniezioni eccitanti. Alla sera la coscienza era più libera. Però nella notte delirò ancora, ebbe vomito, ed emise un ascaride

30 giugno. Ieri il malato fu apirettico; oggi la temperatura tende di nuovo ad innalzarsi, ed a mezzogiorno raggiunge i 38. 7. Passò la notte abbastanza tranquillamente: solo verso mezzanotte gridò un poco; ora il sensorio è abbastanza libero, però l'abbattimento è enorme. Il polso è regolare e buono. Alla sera, continuando la febbre, ed essendo il malato molto agitato, fu praticata una iniezione endovenosa di gr. 1. 50 di chinino. I disturbi disartrici sono immutati.

1° luglio. Oggi è apirettico; e gli si somministrano gr. 2 di chinino per bocca.

2 luglio. Seguitano i disturbi disartrici e l'apiressia. Si dà gr. 1 di chinino per bocca.

3 luglio. Il malato è apirettico; e si procede all'esame obbiettivo.

Individuo di costituzione scheletrica regolare, con masse muscolari piuttosto valide, colorito della cute terreo, ma non molto anemico (Emoglobina 95 %, al Fleischl). Discreto tumore di milza. Il malato tiene indifferentemente il decubito dorsale o quello laterale, si infastidisce alle domande che gli si rivolgono, non rammenta ancora bene i fatti riguardanti la sua malattia, e preferisce star rannicchiato sotto le coperte, quasi volesse continuamente dormire. Esiste forte astenia generale. Non vi è nistagmo, nè disturbi nella motilità dei muscoli oculari. Normali, ma deboli e facilmente esauribili i movimenti del facciale superiore; la plica naso-labbiale di destra è un poco più spianata di quella di sinistra: i movimenti dei facciali inferiori son ridotti quasi a nulla. La lingua si muove bene e non presenta tremori fibrillari. Il palato molle è un po' più abbassato dal lato destro, però si solleva bene durante la fonazione. Deboli i movimenti della mandibola.

I movimenti passivi del collo non presentano resistenza quelli attivi sono tutti possibili. L'infermo riesce a mettersi a sedere sul letto solo aiutandosi colle braccia, e mettendo le gambe fuori del letto: in tal posizione ha senso di vertigine, ma non oscillazioni del tronco. Respirazione a tipo costo-addominale.

I movimenti passivi degli arti superiori offrono una resistenza minore di quella normale. I movimenti attivi sono tutti possibili; ma la forza muscolare è indebolita da ambo i lati. Esiste manifesto tremore intenzionale, di uguale intensità tanto ad occhi aperti quanto ad occhi chiusi (il malato però presta poca attenzione a quel che eseguisce). Vi è lieve incertezza anche nel far incontrare ad occhi chiusi i due indici. Non vi è tremore in posizione di chi giura. Senso di posizione normale. I movimenti spontanei sono spesso eseguiti a scatto.

Gli arti inferiori non presentano atteggiamenti speciali; bensì poca resistenza ai movimenti passivi. Il movimento di elevazione degli arti si compie con poca forza, ma gli arti sollevati non hanno oscillazioni.

Invitando il malato a toccarsi il ginocchio di un lato col tallone dell'altro, si nota un certo grado di atassia; invece il movimento di descrivere un cerchio nell'aria è eseguito abbastanza bene. Forza muscolare notevolmente diminuita.

Riflessi profondi assenti. Riflessi addominali superiori presenti, inferiori as-

senti; cremasterico e faringeo normali; plantare assente. Riflesso pupillare pronto alla luce ed all'accomodazione.

Sensibilità. – La tattile pare conservata; vi è un certo grado di iperalgesia. La pressione sui rami del trigemino, sui crurali, sugli ulnari, ecc., non risveglia dolore. La pressione sulle prime vertebre cervicali sembra riesca molesta, e così pure la pressione su tutto il capo. Verso la spina iliaca di destra, ed all'estremità del sacro vi è un arrossamento violaceo della cute inizio di decubito (?). Non esistono disturbi della minzione. Da 8 giorni non ha defecato.

Fatto scendere dal letto il malato si dispone a gambe divaricate, ed a tratti oscilla col tronco dall'avanti all'indietro. Su questo fenomeno la vista non ha alcuna influenza, e così pure, invitandolo a muovere le braccia, egli eseguisce questi movimenti con lentezza, ma senza che le oscillazioni del tronco aumentino. Il malato cammina a gambe divaricate, con le ginocchia un po' flesse, striscia la pianta dei piedi sul terreno, nel mentre il corpo oscilla fortemente dall'avanti all'indietro, e da destra verso sinistra. Il malato dice di avere la sensazione di camminare su un terreno resistente. La chiusura degli occhi fa aumentare solo di poco la titubazione nel camminare. Messo in posizione di Romberg, ad occhi aperti, riesce, dopo qualche tentativo, a reggersi in piedi senza oscillazioni, ad occhi chiusi presenta lievi oscillazioni con tendenza a cadere sul lato destro. Dopo questi tentativi di camminare i riflessi rotulei rimangono assenti. Prima di camminare le pulsazioni erano 58 e gli atti respiratori 15 al minuto; dopo camminato le pulsazioni discesero a 48, gli atti respiratori a 14.

Il malato non riesce a masticare i cibi solidi e li inghiotte senza masticarli.

Invitando l'infermo a ripetere le parole che gli si dicono, si nota un evidente scandimento delle singole sillabe; alcune lettere vengono allungate e strisciate, altre elise. Quando parla spontaneamente il disturbo della loquela si fa più grave, ed alle volte la parola diviene addirittura inintelligibile. La voce è monotona, un po' nasale, e, mentre parla, le labbra restano quasi immobili. Più difficile riesce la pronuncia per la C, F, L, S. Anche le vocali sono pronunciate un po' indistintamente.

L'esame laringoscopico riesce negativo quanto alla motilità delle corde vocali; si nota solo una lieve iperemia di tutto l'*aditus laringis.*

Alle 6 pom. P. 54, R. 20.

4 luglio. Apiressia. Chinino gr. 1. I disturbi disartrici sono di due ordini: una evidente bradiartria, che talora confina con un vero scandimento, ed una incompleta pronunzia delle labbiali e della *r*, e *s*, la quale rende talora inintelligibili le parole, in cui entrino parecchie di queste consonanti. Non vi sono nè impuntamenti iniziali, nè elisioni di sillabe. La voce talora è lievemente nasale.

5 luglio. Apiressia. Chinino gr. 1 per os. Sonnolenza continua. Persiste la debolezza dei facciali, specie di quelli inferiori. I disturbi della favella sono immutati. I movimenti degli arti superiori sono eseguiti a scatti. Esiste tremore intenzionale. Il malato si mette a sedere con meno sforzo dell'altro giorno. I movimenti degli arti inferiori sono meno atassici. Masse muscolari flaccide. Riflessi rotulei aboliti. La pressione sui tronchi nervosi e sulle masse muscolari non risveglia dolore. Il malato cammina a piccoli passi, colle ginocchia flesse, le gambe divaricate, alzando poco i piedi dal suolo, di quando in quando presentando oscillazioni del tronco dall'avanti all'indietro, ed ogni tanto avendo movimenti di retropulsione. Mentre cammina ha capogiro. La chiusura degli occhi non influisce sulle oscillazioni. Messo in posizione di Romberg ora oscilla, ora no. Il polso, che prima di camminare presentava 61 pulsazioni, dopo ne ebbe 47, irregolari ed ogni tanto bigemine. Dopo camminato i riflessi patellari restano assenti. L'accenno al decubito è scomparso.

11 luglio. Il malato fu sempre apirettico. Cammina a gambe un po' divaricate, ed oscilla un poco solo quando si volge sul suo asse. Riflessi patellari assenti. Disturbi disartrici immutati. I facciali si contraggono abbastanza bene; ma nei movimenti mimici involontari il facciale inferiore sinistro si contrae un po' più del destro.

18 luglio. L'andatura è quasi normale, i disturbi disartrici invece persistono.

30 luglio. Ebbe febbre a 39.4, per cui si dovette fargli l'iniezione di gr. 2 di chinino. Durante e dopo la febbre la disartria rimase invariata. Riflessi patellari assenti.

7 agosto. Il malato torna in patria, sebbene persistano la disartria e l'abolizione dei riflessi. Andatura normale.

Come si vede adunque anche questo caso, in cui la cura del Baccelli colle iniezioni endovenose di chinino diede splendidi risultati, per l'inizio acuto, lo stupor, il vomito, la sonnolenza, l'ottundimento mentale, la paresi dei due facciali e la loro facile esauribilità, la disartria, la titubazione cerebellare, il polso raro, l'accenno al tremore intenzionale, ricordano, come i casi già da noi pubblicati, i sintomi della *poliencephalitis acuta*. Notevole poi è in esso l'abolizione dei riflessi rotulei, che perdurava ancora al momento dell'uscita dall'ospedale, ed il fatto che la sindrome nervosa esordì in modo brusco, durante il primo accesso di una infezione primitiva estivo-autunnale, analogamente a quanto avvenne nei casi del De Francesco e del Panichi. Importantissima è anche la tendenza che si aveva alla formazione di decubiti, e la persistenza della disartria dopo 40 giorni di degenza all'ospedale in un giovane robusto, ma alcoolista e con eredità alcoolica.

Anche qui adunque avevamo un complesso di sintomi bulbo-cerebellari con disartria, ossia quel fulcro fenomenico, che, come dicemmo, conferisce a questa forma morbosa una fisonomia speciale.

Il Pansini in un suo studio, pubblicato in questi giorni, conviene con noi nel fatto che i sintomi nervosi nei malarici bene spesso si possono raggruppare intorno ad un complesso fenomenologico costante; ma mentre noi, come si disse, parliamo di una sindrome *bulbo-cerebellare con disartria*, egli parla semplicemente di una sindrome *cerebellare con anartria*. Ora tale discrepanza dipende, secondo noi, dal fatto ch'egli osservò i suoi malati quando i disturbi nervosi datavano già da vario tempo, in un momento cioè in cui i fenomeni bulbari, che sono specialmente marcati, solo o prevalentemente nell'inizio, potevano già essere scomparsi.

Parimente il Pansini considera l'anartria dei suoi infermi come di natura puramente cerebellare, mentre noi, pur ritenendo che ciò potesse ammettersi per quei casi in cui, come in quelli del Pansini, si ha solamente disartria, nistagmo, atassia ed oscillazione del tronco, femmo già nel nostro primo lavoro osservare che, siccome in molti di questi casi esistono, specie nei primi tempi, paresi delle labbra, della lingua, del velo pendolo e delle corde vocali, così anche il carattere della disartria può variare a seconda del momento in cui si pratica l'esame obbiettivo e del grado e della forma della paresi. Il caso di paralisi bulbare da malaria del Marchiafava e le osservazioni nostre dimostrano all'evidenza come nella genesi della disartria non si debbano trascurare le lesioni extracerebellari.

Ma, per ritornare al nostro argomento diciamo subito che nella malaria esistono anche disturbi nervosi che non simulano, come quello sopra riportato, il quadro della *poliencephalomyelitis;* ma bensì quello della corea del Dubini, delle emiplegie volgari, delle miastenie, delle paralisi spastiche, delle polinevriti, ecc.

Siccome di molte di queste forme abbiamo parlato nella memoria precedente, qui ci limiteremo a trattare un po' più diffusamente solo delle paraplegie spastiche e delle polinevriti.

Per quel che riguarda le prime, le osservazioni sono finora scarse, ed anzi chi le esamina un po' minutamente si accorge che in esse difficilmente può escludersi una lesione dei nervi periferici. Infatti nel caso del Gibney esistevano parestesie e dolori nelle gambe; nel caso III del Boinet e Salebert vi era paraplegia ed anestesia degli arti inferiori, ma questi disturbi erano stati preceduti da dolori lancinanti; inoltre vi era dolore alla pressione delle masse muscolari. Anche nel caso IV dei detti autori si ebbero prima dolori alle gambe ed alle coscie, e leggera iperestesia, poi paraplegia completa con atrofia muscolare, abolizione dei riflessi rotulei, andatura atassica, disturbi obbiettivi della sensibilità, ecc. Infine nel loro caso VI la paraplegia si iniziò con forte debolezza; ma poi comparvero forti dolori agli arti inferiori.

Rimarrebbe il caso del Suckling in cui per varie volte, 15 giorni dopo l'accesso febbrile, si ebbe improvvisamente vertigine, paraplegia, talora con perdita di coscienza e di orina, e transitoria perdita della parola, che poi per qualche tempo rimaneva confusa e balbettante. I disturbi duravano pochi giorni; ma poi si ripresentavano 15 giorni dopo un nuovo attacco. Questo ripetersi periodico della paraplegia sempre esattamente mezzo mese dopo l'accesso febbrile, ed il fatto che l'individuo era stato qualche anno prima affetto da sifilide ci fa porre alquanto in dubbio il nesso causale fra malaria e paraplegia.

Anche noi avemmo occasione di esaminare un infermo che presentava una paraplegia spastica, probabilmente di natura malarica. Disgraziatamente il non averlo potuto esaminare durante l'inizio della malattia, e la mancanza dell'esame del sangue durante il periodo acuto del morbo può anche qui far sorgere qualche dubbio sulla natura malarica dell'affezione. Ad ogni modo eccolo brevemente:

Osservazione II. — G. P., d'anni 15, tabaccaio, da Roma, entra nell'ospedale il 13 novembre 1900. Nulla di notevole in linea diretta nè collaterale. Il nostro infermo a 5 anni soffrì di una malattia febbrile, che durò poco tempo, e sulla natura della quale non ci sa dire nulla. Non abusò mai di vino, nè di liquori; non è sifilitico.

Nel giugno dell'anno scorso stette per due notti in campagna romana prendendo molta umidità; tornato a Roma fu preso da febbre, che per due mesi si ripetè a tipo quotidiano iniziandosi ogni mattina con brivido di freddo e cessando verso sera con sudore profuso. Fu curato con chinino. La febbre era sempre accompagnata da diarrea e spesso da vomito. Verso la fine di questo periodo febbrile si sentiva debole; ma l'incesso era ancora sicuro: invece dopo alcuni giorni notò che la deambulazione si andava facendo sempre più difficile, e che nel camminare le gambe si urtavano tra loro, ed il malato non era in grado di dirigerne i movimenti (andatura atassica). Ben presto una debolezza progressiva lo costrinse a rimanere continuamente in casa, riuscendogli specialmente difficile lo scendere le scale. L'infermo non fece alcuna cura, e la debolezza ed i disturbi motori delle gambe andarono sempre aumentando fino ad un mese fa, quando, senza fare alcuna cura, notò un progressivo miglioramento, tanto che ora può fare qualche passo senza appoggio. Non ebbe mai disturbi della favella.

Il giorno dopo che si era ammalato il nostro P., si pose a letto anche un

suo compagno, col quale si era recato in campagna, anch'egli con febbri che si ripetevano ogni 2-3 giorni, si iniziavano con brividi e cessavano dopo alcune ore senza sudori. Tali febbri durarono fino all'ottobre, quando ad esse si associò diarrea e tenesmo rettale. Curato all'ospedale con chinino ed enteroclismi di acido borico in breve guarì.

Esame obbiettivo. — Discreto stato di nutrizione generale, sebbene si noti un certo grado di anemia. Milza un po' grande, dura, liscia, palpabile. Movimenti dei bulbi oculari, dei muscoli della faccia e della lingua normali. Ugola un po' deviata verso destra; nella fonazione il palato molle si solleva normalmente. Fisiologici i movimenti del collo, e quelli del tronco. Nulla a carico dei movimenti attivi e passivi degli arti superiori, dove però la forza muscolare è leggermente diminuita.

Arti inferiori. — Il piede è da ambo i lati cadente, e le sue dita sono in flessione esagerata. I movimenti passivi non presentano resistenza. Quelli attivi sono incompleti, lenti, e facilmente esauribili; i movimenti di flessione ed estensione del piede aboliti da ambo i lati. La forza muscolare è molto diminuita, ma specialmente a destra. Nei vari movimenti si nota un certo grado di atassia. Evidente il sintomo del Romberg. Nel camminare l'infermo non tiene le gambe divaricate, ma flette pochissimo le ginocchia e striscia sul suolo la punta delle dita ed il bordo esterno del piede. Questo fatto è più evidente a destra dove il piede è mantenuto in rotazione interna.

Sensibilità. — Conservata per tutte le forme; vi è solo lieve iperalgesia. Senso muscolare normale.

Si nota un discreto grado di atrofia nei muscoli delle gambe, specie a destra: invece i muscoli delle coscie sono ben sviluppati, e così pure quelli degli arti superiori.

Riflessi. — Quelli patellari sono esagerati, e si provocano anche percuotendo il quadricipite al disopra della rotula. A sinistra esiste clono del piede che invece manca a destra. I riflessi tendinei degli arti superiori non si provocano. Esagerati i riflessi cremasterici. Normale il riflesso faringeo. Pupille di media ampiezza, uguali, normalmente reagenti alla luce ed all'accomodazione.

Non esistono disturbi del retto, nè della vescica, nè della favella. Le orine furono sempre normali per qualità e quantità.

Durante la degenza all'ospedale fu sempre apirettico: solo il 3 gennaio si ebbe un leggero accesso febbrile (38,4), che cessò con sudore profuso, ed in cui all'esame del sangue si riscontrarono le amebe apigmentifere. Fu curato con chinino e la febbre non si ripetè.

Uscì dall'ospedale il 20 gennaio con un lieve miglioramento nella deambulazione.

Il dubbio, che può sorgere, è che in tal caso, invece che di malaria, si sia trattato di un tifo con febbre ad andamento intermittente, e per ciò deporrebbe anche la diarrea, la poca efficacia del chinino, durante il periodo acuto, ed il fatto dell'essersi i sintomi nervosi svolti sul finire della malattia.

Contro tale idea sta però il fatto che il suo compagno ammalò contemporaneamente a lui di febbri malariche a tipo irregolare, che cedettero al chinino, il ritrovare dopo tanto tempo ancora la milza ingrandita ed indurita, l'essersi la febbre iniziata sempre con brivido di freddo e l'aver cessato ogni giorno con sudore profuso, l'essersi presentato nel gennaio un accesso febbrile certamente imputabile a malaria, mentre l'infermo, dopo la malattia sofferta, non si era più recato in località malariche, ed infine il fatto che la somministrazione del chinino fu praticata in modo non sempre razionale. Ciò nonostante noi non osiamo

asserire in modo certo la natura malarica di questa interessante sindrome nervosa sebbene la cosa sia molto probabile; come non osiamo affermare che in tal caso fosse leso solamente il midollo spinale.

Per conseguenza diremo che casi di paraplegia spastica da lesione sicuramente midollare in seguito a malaria ancora non sono noti con certezza.

Ma anche per quel che riguarda le paralisi dovute a nevriti, dobbiamo far osservare che non in tutte le osservazioni pubblicate come tali si tratta di polinevriti semplici, senza contare che alcuni autori aggiungono il termine malarica ad ogni nevrite che compare in soggetti malarici. Abbiamo già dimostrato nella precedente memoria che in uno dei casi nostri ed in quelli dell'Ewald e del Baumstark, oltre alla nevrite, dovevano esistere anche lesioni dei centri nervosi; ora aggiungeremo che anche nell'infermo del Chiarini, in cui era simulato il quadro della malattia di Erb, difficilmente tutti i sintomi, e specialmente quelli disartrici, il nistagmo e la grave miastenia, associata ad esagerazione dei riflessi rotulei si posson metter nel conto della semplice polinevrite. Nel caso del Bardellini, oltre al quadro della polinevrite si aveva anche quello di una grave miastenia.

Nel caso del Vincent esisteva anche afasia; nel I di quelli del Regnault paraplegia e cecità; nel V del Regnault disartria, come nei nostri casi, e paresi dell'arto sinistro; nel caso VII del medesimo autore andatura barcollante. E tra i casi del Boinet e Salebert, nel III avevamo disturbi indeterminati della deambulazione e della deglutizione, nel IV andatura atassica, forse cerebellare, e nel V si trattava di un giovane di 19 anni che, dopo un mese di febbri quotidiane, ebbe diminuzione progressiva delle forze, e poi durante un accesso di febbre forte, dopo aver fatto due bagni freddi, non potè più reggersi in piedi. La sensibilità era normale, non vi era atrofia muscolare ed i riflessi tendinei erano normali. In posizione eretta si disponeva a gambe divaricate, tese, rigide e presentava tendenza all'antipulsione; mentre dopo aver camminato per qualche istante il malato era preso da tremore del capo e degli arti inferiori. Ora, questa andatura a gambe divaricate, colla testa ed il tronco piegati in avanti, cogli occhi fissi al suolo, cercando l'equilibrio, e che non muta chiudendo gli occhi, ricorda molto più l'andatura cerebellare che lo *steppage* dei polinevritici. In altri casi del Boinet e Salebert ed in quello del Métin esistevano tremori, movimenti coreiformi, atetosi, ecc., che non sempre si potevano mettere in relazione con una semplice lesione periferica.

Inoltre si deve notare che nei numerosi casi dello Csillag mancò l'esame del sangue, ed in quello mortale lo stesso autore parla di beri-beri; che nei sei del Glogner, in cui i sintomi nervosi comparvero durante o dopo l'infezione malarica, ed in quattro dei quali l'esame del sangue fu positivo, lo Scheube crede ad una complicazione col beri-beri; e che anche molti dei casi degli altri autori furono osservati in regioni in cui domina il beri-beri.

Ma anche all'infuori del beri-beri, vanno cancellati dalla categoria delle polinevriti malariche alcuni casi in cui, secondo noi, è molto dubbia la natura palustre della lesione. Così la classica osservazione dell'Eichhorst, in cui si sarebbe

avuto un inizio apoplettiforme della nevrite, non appartiene certamente a questa categoria. In essa infatti si trattava di una vecchia di 66 anni, la quale soffriva da vari giorni di una *febris intermittens quotidiana*, che si iniziava con brivido di freddo e cessava con sudore profuso; ma nulla dimostra che detta febbre fosse malarica. Il chinino ebbe è vero un'azione benefica, ma solo in principio della malattia, mentre in seguito gli accessi febbrili continuarono nonostante la sua somministrazione. Alla sezione poi si trovò la milza di colorito bruno cioccolatte, ma *piccola* e *dura*, ed il fegato pallido, mentre esisteva una nefrite interstiziale doppia, con emorragie pelviche ed idronefrosi destra, ipertrofia e dilatazione del cuore con degenerazione grassa del miocardio, edema del polmone destro ed anemia di quello sinistro, ed un fibromioma dell'utero. I caratteri della febbre ed il reperto necroscopico fanno, secondo noi, escludere la malaria.

Il malato del Sacchi aveva febbri a tipo intermittente sopravvenute dopo l'inizio della polinevrite; ma nulla ci autorizza a considerarle come malariche, nè l'autore stesso, a vero dire, lo afferma.

I malati del James abitavano, è vero, in località malarica; ma nel primo la malaria si era avuta 17 anni prima, ed al momento della polinevrite pare non esistesse più neanche il tumore splenico; e nel secondo non solo non vi sono segni di malaria, ma essa non figura mai nemmeno nell'anamnesi.

Anche nei casi del Combemale, del Macuamara e del Raymond, come già misero in rilievo il Sacquépée ed il Dopter, la natura malarica dell'affezione non è ben dimostrata.

Come si vede adunque, la serie dei casi di pura nevrite malarica è molto meno numerosa di quel che non ammettano molti autori. Ad essa noi aggiungeremo due nostre osservazioni personali.

Osservazione III. — D. A., d'anni 18, da Ripaberarda di Castignano (Ascoli Piceno), bracciante, celibe, entra in Clinica il 26 maggio 1901. Il padre è un forte bevitore. Un fratello fu ricoverato al Manicomio; ma non si sa per quale malattia. Uno zio paterno si suicidò. Il nostro infermo non ebbe mai sifilide, nè altre malattie degne di nota; si è nutrito sempre di cibi sani, ma ha ecceduto nel bere il vino.

Nel luglio 1900 andò a lavorare a Pratica di Mare; ed il 10 agosto fu per la prima volta colpito da febbri malariche, per le quali stette circa venti giorni all'ospedale. Uscitone un po' debole, si recò a lavorare fuori di Porta del Popolo, ed al terzo giorno, in seguito ad una forte azzuppatura, fu ripreso dalla febbre (2 settembre), che si ripetè il giorno dopo. Fatto ritorno all'ospedale vi rimase fino al 24 settembre, dopo di che potè lavorare tutto ottobre in ottime condizioni di salute; poi, recatosi a S. Marinella, si espose continuamente a cause reumatizzanti; ma ciò nonostante stette bene tutto il novembre e la prima metà di dicembre; poi verso la metà e la fine di dicembre, ed alla metà di gennaio ebbe altri accessi febbrili, che curò col chinino. È da notare che ai primi di gennaio dovè compiere un lavoro per il quale doveva stare continuamente coi piedi nell'acqua, e che nella seconda settimana fece tale lavoro di notte. Il 24 gennaio fu ripreso dalla febbre, la quale, questa volta, nonostante il chinino, si ripetè nei giorni seguenti. Il 28 gennaio si decise a venire a Roma a piedi; ma giunto a Palidoro, essendo stato ripreso dalla febbre, vi pernottò, ed al mattino seguente nello svegliarsi si accorse di essere apirettico, ma di avere gonfio

ed un po' arrossato il piede destro nella sua regione dorsale; il dolore si acutizzava alla pressione. Provò a camminare; ma allora il dolore divenne insopportabile, ed a carattere trafittivo colpiva anche i polpacci e le ginocchia. Si fece trasportare a Roma sopra un carrettino, e, recatosi all'ospedale, vi si trattenne fino al 4 febbraio. Quivi furono riscontrate nel sangue le amebe malariche estivo autunnali, e col chinino gli accessi febbrili cedettero e non si presentarono più. I dolori al piede destro, ai polpacci, ed alle ginocchia persistettero immutati per tre giorni, anche durante il più perfetto riposo, e così pure la tumefazione al piede destro. Poi si estesero in alto fino alle natiche ed alla regione inguinale, e vi si aggiunse un senso di freddo e di intorpidimento di tutti gli arti inferiori. Essi si presentavano sotto forma di punture, ora in un sito ora nell'altro delle gambe, erano più forti di giorno che di notte, e si esacerbavano quando il malato si provava a camminare. In tali tentativi egli si accorse di un senso di progressiva debolezza agli arti inferiori. Fu curato con mistura del Baccelli, riposo ed unzioni di veratrina. Così i dolori scomparvero ed il 4 febbraio uscì dall'ospedale, credendosi guarito. Però appena fatti pochi passi, fu preso da un forte senso di stanchezza agli arti inferiori che lo obbligò a sedersi; ed al quale più tardi fecero seguito dolori e parestesie, diffuse anche alle coscie, associate a sudore e raffreddamento limitati agli arti inferiori. Ritornato dopo due giorni all'ospedale fu sottoposto alla cura di prima, e ne uscì ben presto migliorato. Ma essendo tornate le febbri malariche anche i dolori si riacutizzarono e la debolezza aumentò, e tal fatto si ripetè durante varie recidive febbrili, che furono abbastanza numerose non avendo mai voluto il malato rimanere a lungo all'ospedale per curarsi convenientemente. Non ebbe mai in tutto questo periodo disturbi gastro intestinali.

Esame obbiettivo (26 maggio 1901). — Nulla a carico dei movimenti dei bulbi oculari, dei facciali, della lingua e degli arti superiori, in cui la forza muscolare è discreta.

Quando l'infermo stringe con una certa forza le mani dell'osservatore si vede provocarsi il riflesso cremasterico, o dai due lati o solo dal lato della mano che stringe.

Arto inferiore sinistro. Nessun disturbo trofico o di posizione. L'infermo è capace di eseguire con esso qualsiasi movimento, ma lentamente per paura di aumentare i dolori.

L'arto inferiore destro non presenta speciali posizioni, ed i suoi muscoli hanno press'a poco lo stesso tono di quelli di destra, però il volume della coscia è diminuito, chè la circonferenza al suo terzo medio è di cm. 42, mentre a sinistra è di cm. 44. I movimenti attivi sono possibili, ma lenti, a causa del dolore.

La forza muscolare negli arti inferiori è scarsa, specie a destra.

Nel camminare il paziente esegue passi piccoli e ravvicinati, e batte a preferenza il calcagno; la stanchezza si presenta molto presto.

Minzione e defecazione normali.

Riflessi. — Debolissimi ambedue i rotulei, specialmente a destra. Mancano i tendinei superiori Le pupille uguali, di media grandezza, reagiscono prontamente alla luce. Vivacissimi i riflessi cremasterici, epigastrici, addominali e glutei. Abolito il riflesso faringeo.

Sensibilità. — A sinistra: il senso del caldo non è affatto inteso sul piede, sulla gamba e sulla regione posteriore della coscia. Lungo la superficie interna ed esterna della coscia il caldo o non è avvertito, od è percepito come freddo. In corrispondenza della regione glutea il caldo è percepito ora come freddo, ora come caldo poco intenso.

A destra sul piede il caldo non è affatto avvertito; nella gamba lo è, ma con poca intensità, specie sulla superficie interna e posteriore. Sulla coscia in generale è avvertito poco intensamente, ed è sentito tanto meglio quanto più si va verso la regione antero-laterale dell'addome. Sulla natica è avvertito debolmente.

Il freddo è poco avvertito in ambedue gli arti inferiori, e questo fatto è più spiccato nell'arto sinistro.

Da ambedue i lati la diminuzione è maggiore nel piede che nella gamba, ed in questa più che nella coscia, senza però che si possa nettamente determinare le linee di demarcazione tra le zone di maggiore o minore ipoestesia.

La sensibilità dolorifica è notevolmente diminuita per ambedue gli arti inferiori, tanto che si può trafiggere impunemente la cute in qualunque punto senza che l'infermo avverta dolore. Nelle regioni glutee la sensibilità dolorifica comincia a divenire meno ottusa, ed in corrispondenza della regione antero-laterale dell'addome è quasi normale.

La sensibilità tattile è anch'essa quasi del tutto abolita negli arti inferiori, ed anche è assai ritardata. A sinistra sulla regione antero-interna della coscia, e propriamente lungo la linea femorale, la sensibilità tattile è quasi del tutto scomparsa.

L'infermo avverte più di giorno che di notte dei dolori lungo il sacro, ed anche lungo gli arti inferiori, specie a sinistra. Questi dolori sono prevalenti sulla coscia sinistra, e l'infermo li paragona a punture. Oltre ai dolori ha, di quando in quando, senso d'intormentimento e senso di freddo ora a destra ed ora a sinistra. La deambulazione non aumenta molto i dolori. Alla pressione sono alquanto dolorose le docce vertebrali lombari, i tronchi degli sciatici e dei crurali, specie a sinistra. Poca molestia invece si risveglia alla compressione dei rami di biforcazione degli sciatici. Esiste il sintomo del Lasègue, ma non quello del Kernig, nè il sintomo del Romberg.

Normali i sensi specifici.

Alla reazione elettrica si nota diminuzione dell'eccitabilità galvanica sui muscoli e sui nervi della coscia destra; ma senza accenno di reazione degenerativa.

Dopo camminato, i riflessi rotulei sembrano un po' più vivaci; ma non si produce clono del piede.

Con una cura di arsenico e stricnina i dolori si mitigarono ed egli volle lasciare la clinica; però dopo di allora dovette varie volte tornare all'ospedale per la riacutizzazione dei dolori e della paresi, che in generale coincideva colla ricomparsa della febbre durante la quale l'esame del sangue fu sempre positivo per la malaria.

Osservazione IV. — D. F. V., d'anni 36, calzolaio. La madre è vivente e sana, il padre morì di malattia ch'egli non sa precisare. Nulla in linea collaterale. Soffrì molti anni addietro di vaiuolo, e recentemente di malaria. Nega di aver avuto malattie veneree e sifilitiche, è piuttosto strenuo bevitore di vino (2-4 litri al giorno). Il paziente nella scorsa estate lavorava nella campagna romana, quando, nel dicembre, ammalò di febbri malariche a tipo quotidiano. Prese del chinino e della mistura del Baccelli; ma in modo irregolare tanto che non riescì a farle cessare del tutto, ma solo per periodi più o meno lunghi.

Il 18 gennaio egli si accorse che ogni accesso febbrile era accompagnato da un dolore alla spalla che cedeva insieme colla febbre. In seguito il dolore divenne continuo, sebbene si esacerbasse durante le elevazioni di temperatura. Dapprincipio occupava solo la regione scapolo-omerale sinistra, poi si diffuse al braccio ed all'avambraccio, prevalendo però sempre nelle regioni posteriori. Il malato si accorse pure che, contemporaneamente all'estendersi del dolore, anche la forza muscolare andava diminuendo ed il volume del braccio diminuiva dal basso all'alto.

I dolori erano più forti alla notte, il caldo ed il massaggio li mitigava. Recatosi perciò all'ospedale il 15 marzo 1899 i sanitari constatarono nel sangue scarse forme malariche estivo-autunnali. In seguito all'uso del chinino la febbre, e poco dopo anche i dolori, cessarono; e colla galvanizzazione dell'arto malato anche l'atrofia si arrestò.

Esame obbiettivo (22 marzo 1899). Nulla a carico dei movimenti dei bulbi oculari, della lingua e del collo. Ottime le masse muscolari dell'arto superiore destro e della fossa sopra e sottospinosa, e così pure i movimenti attivi e passivi, e la forza muscolare. A sinistra invece la fossa sopraspinosa è più profonda

che a destra, la spina della scapola è più sporgente, il margine interno della scapola più ravvicinato alla colonna vertebrale, la fossa sottospinosa convertita in una vera escavazione, specie in corrispondenza della porzione superiore. La sporgenza della massa del grande pettorale è ridotta di volume, la fossetta del Morenheim è più evidente, e così pure le costole superiori. Il deltoide, il bicipite ed il coraco-brachiale sono molto ridotti di volume, il tricipite un po' meno. Le masse muscolari epitrocleari ed epicondiloidee sono assai ridotte di volume, e così pure quelle della faccia estensoria dell'antibraccio sinistro.

Non ci sono differenze apprezzabili fra le masse dell'eminenza tenar ed ipotenar dei due lati. Le misure prese diedero i seguenti risultati:

circonferenza del braccio nel suo terzo medio a D 22 cm., a S. 19 cm.;
circonferenza dell'avambr. nel terzo sup a D. 23 cm, a S. 20 cm;
circonferenza dell'avambr. nel terzo medio a D. 22 cm, a S. 19.5 cm.;
circonferenza dell'avambr. nel terzo inf. a D. 15 cm., a S. 14 cm.

Il sollevamento dell'arto superiore sinistro, tenuto esteso, è abbastanza limitato, e così pure la rotazione esterna ed all'indentro; meglio invece riesce l'abduzione. Le escursioni respiratorie sono più ampie a destra che a sinistra. La flessione dell'avambraccio sul braccio è incompleta, mentre l'estensione arriva fino all'estremo limite, ma il movimento è eseguito con poca forza. La supinazione dell'avambraccio sinistro riesce completa; ma anch'essa solo dopo che il malato ha superato uno sforzo. Completi i movimenti della mano, l'adduzione ed abduzione del pollice e del mignolo, l'avvicinamento ed allontanamento delle dita, ecc. La forza muscolare è assai più diminuita nell'avambraccio che non nella mano sinistra, dove la forza è quasi uguale a quella di destra. Nulla a carico dei movimenti attivi e passivi degli arti inferiori. La defecazione e la minzione sono normali. Debolissimi sono i riflessi rotulei, mancano quelli tendinei superiori a sinistra, a destra manca solo il riflesso bicipitale. Il cremasterico si produce solo a destra. L'epigastrico e l'addominale solo a sinistra. Le pupille, piuttosto ampie, reagiscono bene alla luce ed all'accomodazione.

La compressione dei tronchi nervosi periferici degli arti inferiori e dell'arto superiore destro non è dolorosa; invece nell'arto superiore sinistro la compressione dei nervi risveglia dolore.

La sensibilità tattile e termica per il freddo è conservata da ambo i lati nello stesso grado. Pare però che quella dolorifica e termica per il caldo lo sia meglio a sinistra. L'udito e la vista sono normali.

All'esame elettrico si nota reazione galvanica normale sui muscoli e sui nervi dell'arto superiore sinistro; ma diminuzione dell'eccitabilità faradica.

Nulla a carico degli organi interni se si eccettua un discreto tumore di milza.

Il malato uscì il 5 maggio notevolmente migliorato.

Prima di procedere alla discussione sulle nevriti malariche ci piace di trattenerci un poco sulla diagnosi di sede della lesione di quest'ultimo caso che è veramente importante. In esso facilmente si escludeva una forma isterica, sia perchè nell'infermo mancava ogni stigmata dell'isteria, sia perchè l'atrofia muscolare era troppo avanzata, sia infine perchè le paralisi isteriche hanno una diversa distribuzione, trattandosi o di monoplegie brachiali complete, o di paralisi che colpiscono tutta la mano, o la mano e l'avambraccio, o la spalla, ecc. Nè potevamo ammettere una lesione cerebrale corticale, sia a causa dell'inizio dolorifico, sia per la mancanza di contrattura o di convulsioni, sia per il grado dell'atrofia, sia per la mancanza dei riflessi, sia infine per la distribuzione della paralisi stessa. Parimente si escludeva la poliomielite, poichè in essa è difficile il ritrovare rispettati i muscoli della mano, ed inoltre nell'inizio si ha rachialgia, nel mentre la paralisi dapprima si estende a molti muscoli, per poi restringersi ad alcuni

pochi; infine nella poliomielite manca il dolore alla pressione dei tronchi nervosi.

Non restava quindi che ammettere una paralisi nervosa periferica. La questione però era di vedere se si aveva a fare con una paralisi semplice, ossia di uno o più nervi del plesso brachiale, o con una radicolare, e noi propendemmo per quest'ultima ipotesi.

Infatti il ritrovare la scapola avvicinata al rachide ci faceva subito pensare alla paralisi del gran dentato, che è innervato dal nervo toracico lungo. D'altra parte avevamo l'atrofia dei muscoli sopra e sottospinosi innervati dal nervo sopraspinoso ed anche la limitazione nella rotazione esterna del braccio doveva essere attribuita ad essa, mentre l'abolizione dell'elevazione del braccio era da porsi in conto dell'atrofia del muscolo deltoide innervato dal *n. axillaris*. Siccome però il malato non poteva neanche rotare il braccio all'indietro, così si doveva ammettere anche una paralisi del *m. teres major* e del m. sotto scapolare, ambedue innervati dal *n. subscapularis*. Il m. grande pettorale era atrofico; però, siccome solo le costole superiori erano più appariscenti che non dal lato sano, ciò fece pensare che di esso fosse paralizzata ed atrofica precipuamente la porzione clavicolare, che è innervata dal n. toracico anteriore. Il tricipite innervato dal radiale era meno colpito. Invece erano presi maggiormente i muscoli bicipite e coraco-brachiale, innervati dal n. muscolo cutaneo, ed il *supinator longus* innervato dal radiale. Il muscolo supinatore dell'avambraccio innervato dal n. radiale era anch'esso debole e la riduzione di volume dei muscoli della superficie estensoria dell'avambraccio, essendo integri i movimenti della mano, non si poteva spiegare che coll'atrofia del m. *extensor digitorum communis* e del muscolo *supinator longus* innervati dal n. radiale.

Evidentemente noi qui non potevamo pensare alla lesione singola di tutti i nervi sopra ricordati, ed il trovare risparmiati quasi tutti o tutti i muscoli innervati dal n. ulnare e dal n. mediano, mentre erano colpiti a preferenza i nervi toracico lungo, sopra e sotto scapolare, e muscolo cutaneo, ci fece per conseguenza correre colla mente ad una lesione delle radici del plesso.

Noi sappiamo infatti che il tronco comune alle branche anteriori del V e VI paio cervicale contiene i nervi per il muscolo deltoide, per il brachiale interno, per il lungo supinatore, per il sopra e sottospinoso, per il sottoscapolare, per il romboideo, e per il fascio clavicolare del gran pettorale e del gran dentato. Per il settimo paio di nervi cervicali passano i filamenti nervosi, che si distribuiscono al tricipite, alla porzione sternale del gran pettorale, al gran dorsale, agli estensori della mano e qualche filetto per i nervi mediano e cubitale. Infine il tronco comune all'VIII nervo cervicale ed al primo dorsale concorre a formare il n. brachiale cutaneo interno, ed il suo accessorio il cubitale, il mediano, ed una piccola parte del radiale.

L'aver noi trovato l'integrità dei piccoli muscoli della mano, dell'eminenza tenar ed ipotenar, degli interossei, e l'assenza di fenomeni oculo-pupillari, quali miosi, restringimento dell'orificio palpebrale, retrazione del globo oculare, nonchè la mancanza di edema della mano, ci fece senz'altro escludere una paralisi radicolare inferiore (tipo Klumpke), ed ammettere invece una paralisi radicolare su-

periore (tipo Duchenne-Erb). Ma, oltre alla paralisi del tronco comune del V e VI paio di nervi cerebrali, che è propria della paralisi di questo tipo, noi dovevamo ammettere anche una lesione del VII ramo dei nervi cervicali, il quale doveva essere leso in grado minore, essendochè il tricipite, la porzione sternale del pettorale, gli estensori della mano, ecc., erano colpiti in un grado molto minore degli altri muscoli della spalla e del braccio.

Notevole nel nostro caso era la mancanza dei disturbi obbiettivi della sensibilità, i quali si sarebbero dovuti estendere nel dominio di distribuzione del n. muscolo-cutaneo, del radiale, del circonflesso ed in parte anche del mediano, ossia sul lato dorsale della spalla, sulla faccia dorsale ed esterna del braccio, sul lato esterno dell'avambraccio, sul dorso della mano, ed in minor grado sul lato radiale della mano e delle dita. Questo fatto però non deve meravigliare, chè molti autori sostengono appunto che l'anestesia manca sempre nelle paralisi radicolari del tipo superiore, mentre è la regola in quelle del tipo inferiore ed anche il Raymond, il quale ritiene che, all'inizio, l'anestesia non manca quasi mai, ammette che presto o tardi essa diminuisca d'intensità, od anche scompaia completamente. Ora appunto nel nostro caso erano trascorsi ormai due mesi dall'inizio della malattia e siccome la paralisi era quasi esclusivamente a tipo Duchenne-Erb, e la paresi nel dominio del VII nervo cervicale era molto lieve, così si potrebbe ammettere che i disturbi obiettivi della sensibilità fossero scomparsi.

Ma volendo precisare ancor più la sede della lesione, noi diremo che la paralisi dei muscoli sopra e sottospinosi ci obbliga ad ammettere che la sede della lesione fosse molto prossima al forame di uscita dei nervi cervicali, perchè il nervo sopraspinoso prende origine molto vicino a detto forame; e d'altra parte i dolori, che, iniziatisi nella regione scapolo-omerale, si diffusero poi alla regione posteriore del braccio e dell'avanbraccio, ci indicano chiaramente che le fibre sensitive non erano risparmiate.

Quanto alla natura della lesione, il rapporto fra la nevrite e la malaria è dimostrato, oltre che dall'esame del sangue, dal fatto che in principio il dolore compariva solo ad ogni accesso febbrile, e che anche in seguito, quando esso divenne continuo, si esacerbava durante la febbre.

Stabilito così che nella malaria si possono avere anche nevriti a carattere radicolare, vediamo se le nevriti malariche si distinguano in qualche cosa da quelle che compaiono nel decorso o nella convalescenza di altre malattie infettive.

Le nevriti malariche generalmente sono a forma mista, essendo dubbio che nella infezione palustre le paralisi semplicemente motorie appartengano veramente alle nevriti. L'inizio talora è motorio, più spesso sensitivo, o simultaneamente sensitivo e motorio, sia nello stesso arto, sia in arti diversi.

I primi disturbi della sensibilità consistono in parestesie (formicolio, punture, intormentimento doloroso, iperestesie, mialgie, artralgie), cui poi si associano anestesie, le quali o colpiscono tutte le forme di sensibilità, o sono dissociate; non raramente l'anestesia è limitata ad alcuni rami nervosi, od al territorio d'irradiazione di un nervo, altre volte essa si presenta a calzetta, a calzettoni, a guanto, ecc. I dolori lancinanti, folgoranti, terebranti, generalmente sopra-

vengono dopo gli altri disturbi della sensibilità; però, secondo il Sacquépée ed il Dopter, se l'inizio è brusco, possono essere il primo sintomo morboso.

Essi seguono generalmente il decorso dei tronchi nervosi; ma talora sono più profondi e localizzati dagli infermi dentro alle ossa, o nelle articolazioni, e si esagerano, sebbene non sempre, colla pressione dei tronchi nervosi o colla palpazione delle masse muscolari, o coi movimenti.

I disturbi motorî per lo più vengono dopo di quelli sensitivi; spesso però ciò dipende dal fatto che i malati se ne accorgono solo quando vanno per alzarsi dal letto. La debolezza in generale risale dalla estremità alla radice degli arti, ma nelle nevriti radicolari il comportamento può essere del tutto particolare. Dalla paresi si passa alla paralisi più o meno completa, totale o parziale, la quale per lo più si localizza negli arti inferiori; dai quali può diffondersi a quelli superiori, ed in casi eccezionali anche alla faccia. Più raramente comincia dalle braccia. Il piede a mano a mano va prendendo la posizione varo-equina paralitica, ed il malato per conseguenza nel camminare presenta lo *steppage*. Negli arti superiori può esser colpito o tutto il braccio, o l'avambraccio, o la mano, o solo qualche dito.

Nei casi ad inizio brusco la paralisi può anche d'un tratto raggiungere il suo acme. Negli arti inferiori i muscoli presi a preferenza sono il lungo e corto peroniero, il tibiale anteriore, e l'estensore delle dita, ossia i muscoli innervati dallo sciatico popliteo esterno. Nelle braccia è preso a preferenza il cubitale. Alla paresi può associarsi l'atassia, il tremore, e l'atetosi. Il senso muscolare è per lo più poco leso.

I riflessi profondi e quelli superficiali possono essere o normali, o deboli, od aboliti; ma talora anche esagerati. I riflessi pupillari sono normali.

Quanto ai disturbi trofici, si può avere *glossy skin*, modificazioni del sistema pilifero, flittene, idrartrosi, disturbi vasomotori, cianosi, traspirazione, raffreddamento degli arti. Quanto all'edema, esso può comparire fin da principio, o solo a malattia inoltrata. Si tratta di un edema perimalleolare, che si accentua colla fatica e nella posizione eretta, e che, almeno in alcuni casi, è più in relazione colla cachessia, che non colla nevrite: in alcuni casi poi esso è dovuto ad una complicazione col beri-beri. L'atrofia muscolare non manca quasi mai, ed essa si associa a diminuzione od abolizione dell'eccitabilità faradica, e, sebbene in grado minore, anche a diminuzione di quella galvanica. La vera reazione degenerativa non è però molto frequente.

Rarissimi i disturbi della vescica, e non sempre imputabili alla nevrite, più rari ancora i disordini del respiro. Defecazione normale.

Le nevriti malariche, per conseguenza, male si differenziano da quelle ordinarie; però la loro caratteristica consiste, secondo noi: 1° nel modo intermittente con cui in molti casi si aggravano, o si estendono i disturbi motorî e sensitivi; intermittenza che per lo più coincide cogli accessi febbrili; 2° nella frequenza con cui i riflessi tendinei sono conservati e talora esagerati, e nella presenza del tremore, dell'atassia e dell'atetosi negli arti paretici; e forse a questi fenomeni non è estraneo il fatto che alla lesione partecipa anche il sistema nervoso centrale;

3° il comportamento dei disordini della sensibilità, i quali talora si presentano in modo dissociato e qualche volta con distribuzione a calzetta, a guanto, ecc.; il che forse indica che alla nevrite facilmente si associano fenomeni di natura isterica; 4° la rarità della reazione degenerativa totale nei muscoli paralizzati; 5° la frequenza dei disturbi vasomotorî e trofici; 6° la quasi costante mancanza di disturbi degli sfinteri. Il Sacquépée ed il Dopter pare diano la massima importanza solo a questi due ultimi criterii; ma essi non sono più costanti degli altri, che per conseguenza non meritano di essere trascurati. Ed invero nel caso del Baumstark, in quello dell' Ewald, e nel III del Chiarini sono notati disturbi vescicali; e nella nostra osservazione IV, ed in altre di altri autori mancavano i disturbi vasomotorî, ed anche quelli trofici, se si eccettua l'atrofia muscolare, che non è certo una caratteristica della polinevrite malarica.

(Continua).

II.

Sulla polimiosite ossificante progressiva o morbo di Münchmeyer

pel dott. FABIO RIVALTA, medico primario dell'Ospedale civile di Cesena.

Essendomi occorso in quest'anno di esaminare un caso assai evidente di quella forma morbosa così straordinariamente rara che passa sotto il nome di *miosite ossificante progressiva,* ho creduto bene di descrivere questo esemplare, e, per arricchire la nostra letteratura nazionale, che annovera, per quanto mi sappia, un solo caso del genere, e per recare un tenue contributo alla interpretazione della intima natura di tale affezione, tuttora avvolta nella maggiore oscurità.

Il 20 settembre di quest'anno ricoverava nella sezione medica di questo ospedale certa Emma Ravaglia di anni 16, figlia di contadini del territorio di Bagnile, siccome affetta da notevole tumefazione del ventre insorta acutamente nel periodo di due settimane. I genitori dell'ammalata sono viventi; la madre sana e robusta; il padre pure d'aspetto robusto, immune da sifilide, pare abbia sofferto 30 anni fa di artrocace della mano sinistra, ed è alquanto tossicoloso nell' inverno.

Questi, essendole morta la prima moglie di parto, passò a seconde nozze con una vedova che aveva avuto dal primo marito, decesso per polmonite, tre figli tutti morti in tenera età. Dal nuovo connubio nacquero 9 figli di cui solo 5 sono viventi, cioè il 1°, il 4° che è la Emma, il 6°, e gli ultimi due, di cui uno con tendenza alla rachitide. Gli altri morirono, al dire della mamma, in tenera età, l'uno di scarlattina, due di rachitide e l'ultimo un mese dopo la nascita per eclampsia.

La Emma nacque a termine dopo una gravidanza normale; durante l'allat-

tamento materno ebbe a soffrire per un mese circa di diarrea verde e intorno all'età di 9 mesi cadde dai ginocchi della madre riportando gonfiore ad un braccio. Nessun altro particolare relativo alla caduta sa riferire la madre, la quale asserisce che la bambina stette poi sempre bene fino all'età di due anni, epoca in cui fu vaccinata, dice il padre, quantunque presentasse eczema all'occipite.

L'innesto vaccinico fu efficace da ambo le parti, però dopo circa due settimane sul capo della bambina cominciarono a presentarsi dei tumoretti duri della grandezza varia da un ovo di piccione fin quasi a quella di un ovo di gallina e che poi gradatamente scomparvero. Poco di poi si manifestò tumefazione di tutto il braccio sinistro, pare senza febbre o rossore locale, quindi dopo guarigione di questo, si gonfiò anche il braccio destro nello stesso modo. Però, al dire dei genitori, successivamente il braccio e l'avambraccio sinistro e destro sarebbero rimasti in contrattura, con flessione degli avambracci sui bracci e con adduzione dei bracci, inabili a sollevarsi; col tempo tali fenomeni si sarebbero semprepiù aggravati per l'esagerarsi continuo delle contrazioni dei muscoli e dei tendini.

Dopo agli arti superiori si gonfiò il collo in modo assai notevole e la paziente non potè più muovere il capo che fino da allora rimase per sempre rigido. Dopo la deturgescenza del collo si formarono delle nodosità dure, lignee, indolenti sulla spina dorsale fra le scapole, grandi come le suddescritte e che la madre credette fossero di natura ossea. Dalla regione dorsale superiore, dove questi tumori poi scomparirono, tali formazioni discesero, e cogli anni girarono anche lateralmente finchè poi tali fenomeni, che saltuariamente avevano avuto una durata di circa 12 anni, pare si arrestassero definitivamente due anni or sono. Frattanto, anche la spina dorsale andò man mano perdendo della sua mobilità finchè irrigidì del tutto.

La bambina, provenendo da una zona malarica, soffrì di febbri malariche quasi ogni anno, e fino a qualche anno fa fu enuretica nel sonno.

Di intelligenza discreta, di umore abbastanza gaio, non è ancora mestruata; le funzioni digerenti furono normali e l'appetito valido fino a due anni fa circa, epoca in cui cominciò a non sentirsi bene del tutto, avvertendo talora cefalea, sudori, dolori addominali e specialmente in questi ultimi tempi qualche volta diarrea. Da due o tre mesi cominciò a provare una certa avversione ad alzarsi, accusando cefalea e malessere e da due settimane le si è gonfiato il ventre dopo qualche accesso febbrile. Non ebbe mai tosse, nè dolori toracici, alla spina, o agli arti, nè fu mai dispnoica.

Lo zio paterno cinquantenne è tossicoloso d'inverno e d'estate e sputa per casa. La bambina, nonostante sia così impedita nei movimenti del capo, della spina e degli arti superiori, tuttavia poteva giocare, correre, lavorare di calza ed ago ed anche portar pesi (fasci, legna), che ella per afferrare era costretta a chinarsi sui ginocchi, avvicinando il tronco agli oggetti. Quantunque qualche autore (Pincus) abbia invocato come causa di tale malattia i traumi subiti dalla madre durante la gestazione, in questo caso nulla di simile potei constatare dalle minute interrogazioni rivolte in questo senso alla madre.

Esame obbiettivo. – 21 settembre 1901. Individuo di costituzione scheletrica gracile ed irregolare, alto m. 1. 38, e senza traccia alcuna di peli sul pube. Per l'età di 16 anni, essendo i genitori di statura normale, l'ammalata ha una statura inferiore alla norma; inoltre è tuttora amenorroica, ma sopratutto è del tutto impubere ad un'età in cui almeno qualche traccia di pelo suol pur manifestarsi sui genitali esterni. Perciò abbiamo qui un arresto dello sviluppo corporeo e sessuale.

Colorito della cute e delle mucose un po' pallido, stato della nutrizione deficente con scarso sviluppo del pannicolo adiposo e con atrofia notevole dei muscoli, ad eccezione di quelli degli arti inferiori, i quali sono normalmente conformati e sviluppati.



Figura I.

L'ammalata in posizione orizzontale o verticale mantiene un atteggiamento coatto permanente, col capo immobile flesso sul lato destro ed alquanto in avanti, colle braccia incrociate sul petto in guisa che gli omeri pendono un po' obliquamente in avanti essendo alquanto discosti dalla parete toracica i gomiti, e gli avambracci in esagerata flessione sui bracci, posano sul torace colle mani flesse ed alquanto abdotte.

Conformazione del capo regolare con simmetria delle parti e con sviluppo normale dei capelli, di color castano chiaro. Notasi sul mezzo della fronte, ai limiti del cuoio capelluto, una antica cicatrice irregolare d'aspetto tendineo e

della grandezza di due centesimi. La faccia, senza atrofia dei muscoli, d'aspetto simmetrico, ha espressione apatica e triste e se a ciò si aggiunge l'atteggiamento suddescritto del capo e delle braccia, si comprende come a ragione il Nissim paragonasse tali ammalati ad una statua della desolazione in atto di preghiera. Normali i movimenti delle palpebre, dei bulbi oculari, delle pupille agli stimoli luminosi e all'accomodazione, delle labbra, della mandibola, della lingua e dei muscoli della deglutizione e fonazione. Impossibile qualsiasi movimento attivo o passivo di flessione, di estensione o di rotazione del capo.

Colonna vertebrale incapace a compiere attivamente e passivamente i propri movimenti di flessione, di estensione o rotazione, cosicchè il capo e il corpo costituiscono un' unica massa rigida come un tronco, mobile soltanto sulle articolazioni del bacino. Muscoli laterali del collo e della regione sottoioidea assai assottigliati, atrofici e di consistenza coriacea. I due sternocleidomastoidei molto rilevati, accorciati e ridotti a due cordoni fibrosi fortemente tesi dànno notevole risalto alla fossa del giugulo molto profonda. Assai limitata l'escursione della tiroide. La cute, specialmente quella del collo e del torace assottigliata, notesa e anelastica. Posteriormente per l'ossificazione del legamento cervicale notasi dall'occipite fino alla 7ª vertebra cervicale una lamella ossea della larghezza di circa due centimetri e mezzo e dello spessore di un centimetro e che dalla 7ª cervicale si biforca a sinistra in un'altra lamina durissima costituita dall'ossificazione dell' elevatore della scapola sinistra e del cucullare. Quest' ultimo forma una cresta sporgente fino all'acromion, e, incontrando a metà la clavicola, assai stirata in alto e indentro e deformata nel suo accrescimento, in guisa da costituire col suo terzo esterno o acromiale quasi un angolo retto colla porzione mediana. Dallo stesso lato molto distinta la fossa di Mohrenheim e molto sporgente il tubercolo minore dell'omero.

Muscoli della spalla sinistra atrofici e sopratutto il deltoide, per cui la testa dell'omero si palpa quasi allo scoperto, mentre l'inserzione del gran pettorale è rappresentata da un grosso cordone osseo che fa corpo colla clavicola e si prolunga in basso e infuori allargandosi a guisa di squama ossea fino all'incontro dell'omero al terzo superiore, e convertendo il pilastro anteriore dell'ascella, più corto del normale, in una durissima parete ossea. Non si arriva col dito all'apice della cavità ascellare, assai ristretta in causa dell'ossificazione delle inserzioni del grande dorsale, del grande rotondo e del sottoscapolare. Nella fossa di Mohrenheim sinistra si apprezza benissimo l'inserzione coracoidea del piccolo pettorale rappresentato da un cordone osseo. Il bicipite, capo breve, pure ossificato a partire dall'inserzione omerale del gran pettorale, presenta in alto un nucleo di ossificazione visibile sotto la cute, indipendente dall'omero, grosso circa come uno scafoide del piede e munito di sporgenze irregolari, dentellate e acuminate. Partendo da questo nucleo osseo, il capo breve del bicipite continua convertito in una cresta ossea fino all'inserzione radiale, ove notasi un altro tumore osseo grande circa come uno scafoide della mano e fornito di tre dentellature. Il tricipite ed i muscoli dell'avambraccio sinistro sono atrofici senza ossificazioni; così pure i muscoli della mano. Il capo inferiore articolare dell'ulna un po' ingrossato ed irregolare.

Notasi pure un'iperostosi all'articolazione carpo metacarpea dell'indice sinistro. La testa dell'omero sinistro è fortemente stirata in alto e indentro come l'omologa del lato opposto in causa delle suddescritte ossificazioni dei muscoli.

A destra non si nota la ossificazione del cucullare verso la sua inserzione clavicolare, però questo muscolo mostrasi al suo margine libero assai assottigliato e atrofico. Deltoide pure atrofico. Anche da questo lato la clavicola mostra un forte incurvamento anteriore dell'estremità acromiale e nella fossetta di Mohrenheim rilevasi pure l'ossificazione del piccolo pettorale nella sua porzione scoperta verso il processo coracoide.



Figura II.

La parete anteriore dell'ascella (gran pettorale) raccorciata e del tutto ossificata e alla parete posteriore della stessa si percepisce una scheggia data dalla ossificazione del grande rotondo e del grande dorsale, che da questo punto verso il basso si prolunga dapprima in una catena di ossificazioni irregolari con ramificazioni dendritiche simili al corallo e che dopo aver girato attorno all'angolo della scapola formando un grosso orlo ossificato, raggiunge la colonna vertebrale.

Anche a sinistra della colonna, in vicinanza di questa e più in basso fra la regione dorsale e lombare, trovansi altre formazioni ossee ramificate dovute ad ossificazioni di muscoli vertebrali.

Anche il bicipite di destra mostra, subito al disotto del pilastro anteriore ossificato dell'ascella, e in continuazione del medesimo, una esostosi irregolare con spigoli aguzzi, visibile ad occhio nudo sotto la cute e che con movimenti passivi si sposta affatto indipendentemente dall'omero sottostante. Questo tumore osseo simile ad un osteoma intramuscolare è il doppio più grande di quello simmetrico del bicipite sinistro e continua in basso con una cresta dapprima dura e poi gradatamente di consistenza fibrosa fino alla sua inserzione radiale.

Da ambo i lati gli omeri superiormente sono leggermente incurvati colla convessità rivolta all'indentro e all'avanti. Ingrossati sono i capi articolari del gomito.



Figura III.

I muscoli dell'avambraccio destro sono pure atrofici, ma meno che a sinistra; nulla di notevole ai muscoli corti della mano. Ingrossamento all'articolazione carpo-metacarpica dell'indice minore che a sinistra; iperostosi dello scafoide.

Le creste delle scapole hanno una direzione molto obliqua in basso partendo dall'esterno e andando verso l'interno; sotto all'estremità interna della spina scapolare di destra notasi un'esostosi assai sporgente; i muscoli delle scapole, i vertebrali, come gli altri del tronco molto atrofici.

La colonna vertebrale dalla 7ª vertebra in giù non lascia più sentire le sporgenze delle apofisi spinose, ed è costituita da una striscia irregolare ossificata larga da 2 a 3 cm. per la parziale ossificazione delle masse muscolari vertebrali ed abbastanza rilevata fin quasi alla regione lombare ove è leggermente scoliotica a destra.

I movimenti di essa sono completamente aboliti.

Il torace molto ristretto verso l'alto, con sollevamento verso l'interno degli omeri e delle scapole, è allargato verso la base in causa anche dell'ascite; ovunque conserva ancora un certo grado di elasticità e mostra notevole atrofia dei pettorali ridotti ad alcuni tragitti ossei uniti al disopra dello sterno da un ciglio lineare tagliente pure ossificato.

La circonferenza toracica a livello delle papille mammarie è di cm. 63. Mancanza di mammelle. La respirazione è addominale, essendo la cassa toracica immobile, eccettuato un lieve movimento laterale della sua base.

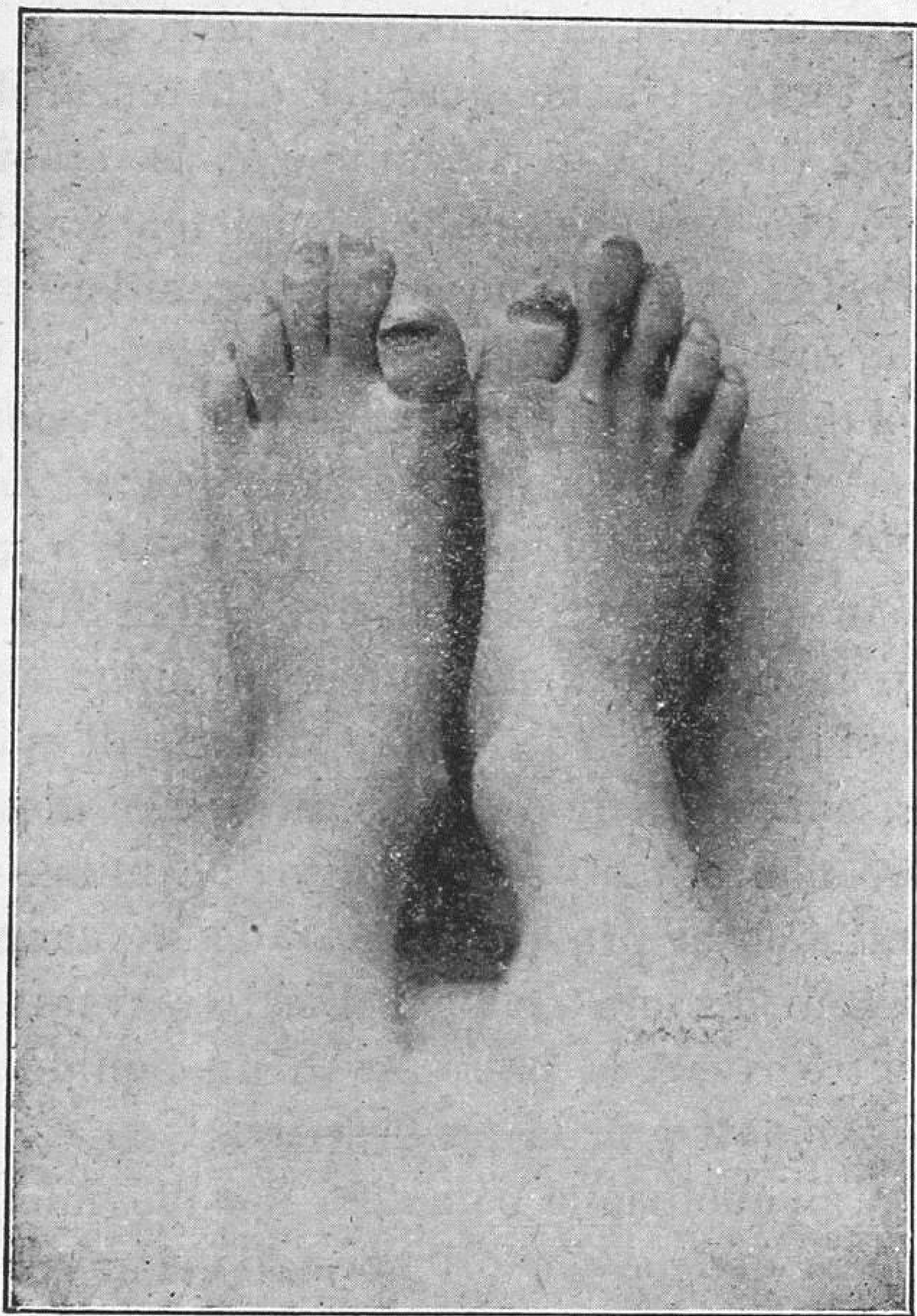


Figura IV.

Sopra gli avvallamenti e sulle tuberosità ossee del petto e del dorso distendesi la cute pallida, ispessita, tesa e più o meno immobile per le sue aderenze colle masse sottostanti.

L'addome è molto voluminoso, come si vedrà fra poco per presenza di essudato liquido, ed ha pareti di consistenza normale.

In piedi l'ammalata presenta notevole deviazione del bacino con sollevamento della metà destra e lieve inclinazione del tronco da questo lato. Il gran trocantere di destra è più infuori del corrispondente. La deambulazione si effettua nonostante normalmente e col tronco piegato a destra e un po' in avanti.

Masse muscolari degli arti inferiori abbastanza ben sviluppate e normali. Notevole poi sopratutto in questo caso è una peculiare deformità, che qualche

autore ha pure segnalato come sintoma concomitante della miosite ossificante progressiva, e che ha tanto valore per gettare un po' di luce sulla patogenesi tanto oscura di questo morbo. Vuolsi con ciò alludere ai due alluci, che nella nostra ammalata si mostrano assai corti, tanto da giungere appena alla metà della lunghezza dei secondi diti e si mostrano costituiti di un'unica falange che si muove normalmente sull'articolazione del 1° metatarso. Tale deformità riscontrata anche da qualche altro autore fece pensare alla mancanza di una delle due falangi del pollice da cui l'accorciamento del dito, però si è potuto mettere in chiaro trattarsi invece quivi della fusione della 2ª colla 1ª falange. Le unghie sono pure sugli alluci molto assottigliate, spezzettate verso il margine libero e con un'insellatura trasversa che non si ha negli altri diti.

La percussione del torace, tranne qualche differenza di risonanza dovuta alle infrazioni ossee, non dà nulla di rilevante e all'ascoltazione apprezzasi ovunque rinforzo del respiro con qualche sibilo specialmente a destra.

L'itto cardiaco si palpa al 4° spazio sulla mammillare; aia cardiaca non ben delimitabile; toni netti, squillanti.

L'addome assai voluminoso, slargato sui fianchi, fortemente teso, indolente ovunque, misura all'ombellico 78 cm. di circonferenza. Linea xifoombellicale 18 cm.; onfalopubica 16 cm ; onfaloiliaca destra 16 cm. e mezzo, sinistra 17 cm. Alla percussione risonanza timpanitica alta fino a due dita trasverse al disotto dell'ombellico, e di qui in basso ottusità che si prolunga ai lati con linea concava in alto fino ai prolungamenti delle mammillari, all'esterno delle quali si ha pure ottusità, che si rischiara col mutar di sito. Senso distinto di fiotto. Il fegato non si palpa, però non appare impicciolito. La milza invece, assai tumefatta, si palpa in avanti fino al prolungamento della mammillare ed in basso fino a tre dita trasverse al disopra dell'ombellical trasversa ed è dura. Una puntura d'assaggio sul ventre rivela la presenza di un liquido coi caratteri e colla reazione acetica degli essudati già da me descritta.

Si è già accennato all'abolizione completa dei movimenti del capo e della colonna e alla persistenza dei movimenti normali nei muscoli innervati dai nervi cerebrali ad eccezione del cucullare e sternocleidomastoideo, in causa della loro alterata struttura. In quanto agli arti, motilità normale in quelli inferiori, mentre i bracci, per l'ossificazione dei pettorali non possono essere sollevati e neppure allontanati dal tronco per uno spazio superiore a tre centimetri. Gli avambracci per l'ossificazione dei bicipiti sono in esagerata flessione, nè possono essere estesi. La loro rotazione è limitatissima. Normali i movimenti delle mani e la loro forza di pressione. Eccitabilità riflessa meccanica nei muscoli degli avambracci esagerata. Riflesso patellare quasi abolito, mancanza del riflesso del tendine d'Achille. Normale il riflesso plantare e pronto l'addominale. Tardo il riflesso faringeo, mancante il riflesso congiuntivale. Sensibilità cutanea e dei sensi specifici normale. Ad eccezione del raro fenomeno di emidrosi facciale sinistra constatato qualche volta prima dell'operazione, nessun altro disturbo vasomotorio, nè fenomeni di eccitabilità motrice, nè disturbi rettali o vescicali. Diminuita alquanto la eccitabilità elettrica faradica e galvanica, quest'ultima però qualitativamente normale.

Diagnosi. — Polimiosite ossificante progressiva. Malaria cronica con tumor di milza cronico. Peritonite tubercolare ascitica acuta.

L'ammalata, eccettuata qualche rara elevazione della temperatura vespertina al disotto di 38° nei primi giorni, ebbe per l'unica volta 38°. 2 alla sera del secondo giorno di degenza. In seguito fu sempre apirettica fino ai giorni successivi all'operazione in cui ebbe qualche volta 37° 8, 38 e poi non ebbe più febbre

Operata il 7 ottobre dal chirurgo primario dott. Mischi di laparotomia per ottenere il semplice svuotamento dell'essudato a scopo curativo, si constatò presenza di tubercoli miliari sul peritoneo viscerale e parietale. Il polso che al suo ingresso era a 124, oscillò poi in seguito fra le 100 e le 108 pulsazioni, pochi giorni dopo l'operazione discese ad 80 ed in seguito a 60 e fu sempre regolare.

Il respiro oscillò fra 18 e 21 e, come si disse, sempre a tipo addominale. L'appetito fu sempre valido, l'alvo regolare, tranne per parecchi giorni dopo l'operazione in cui si ebbe modica diarrea. Urine di colore normale, limpide, quantità giornaliera in media 1300 cmc., densità 1021, senza sedimento tranne la solita nubecola di muco. Tracce di indacano, solfati e cloruri in quantità normale, fosfati in leggero aumento tanto per gli alcalini quanto pei terrosi. Mancante la reazione della creatinina (Pinter) e la diazoica. Quando, pel crescere dell'ascite, la quantità giornaliera dell'urina non superava il litro, l'urea fu anche di gm. 26. 3 per litro, però in ultimo discese a 17. 5 per litro. Nessun elemento patologico anormale. Questo reperto delle urine non ha però gran valore per la polimiosite ossificante, avuto riguardo alle affezioni concomitanti.

L'ammalata lasciava l'ospedale il 26 ottobre, dopo esser molto migliorata dell'affezione peritoneale ed essendo ritornata nel suo primitivo stato di forze. Come cura le fu prescritto il ferro e l'arsenico per la infezione malarica e ad intervalli la chinina; per la miosite ossificante, quantunque in altri casi il ioduro abbia fallito come altri vari rimedi, pure le fu consigliato per l'avvenire.

* * *

Su questa forma morbosa così straordinariamente rara noi non possediamo in Italia, se non erro, che la descrizione di un sol caso in un bambino di nome Tappa Romualdo, d'anni 7, di Osimo, studiato dapprima nella Clinica chirurgica di Bologna dal Loreta, indi dal Panzeri nell'Istituto dei rachitici di Milano e pubblicato da Luigi Bernacchi nel 1892 in una bella memoria dell'Archivio di ortopedia.

La cosidetta miosite ossificante progressiva è una speciale affezione dell'apparecchio locomotore, quasi sempre della giovane età, caratterizzata da formazione di tumefazioni dapprima pastose nel tessuto connettivo intermuscolare, nei tendini, nelle aponeurosi, nei legamenti e nel periostio, talora dolenti, e che scomparendo dànno luogo a formazioni ossee.

In generale la ossificazione incomincia nei muscoli della nuca, del dorso e del torace, di dove si estende a tutto il corpo rivestendolo a guisa di corazza;

può durare molti anni, procedere saltuariamente ed infine condurre all'abolizione dei movimenti del capo, del tronco, delle membra, della mandibola, ecc, in modo da ridurre il corpo come un tronco rigido.

Trovasi qualche descrizione di tale malattia già per opera di Pringle, Copping, Frecke, Henry, Lietaud, Bertrandi nel secolo XVIII, però solo nel secolo scorso la forma morbosa fu ben descritta dapprima da Rodgers, poi da Testelin e Dambressi, indi, fra gli altri, molto bene da Münchmeyer, a cui spetta il merito d'aver per primo separato dal gruppo degli osteomi multipli di Virchow una forma morbosa descritta sotto il nome di miosite ossificante progressiva come per primo la chiamò von Dusch, e che meglio sarebbe chiamare morbo di Münchmeyer, e ne diremo fra poco la ragione. Dopo questo autore, fino ai nostri tempi, altri casi interessanti furono descritti, che in tutto superano di poco la cinquantina, se si vogliono escludere i casi di ossificazioni isolate traumatiche dei muscoli, o non traumatiche (caso di M. Vito in Italia), o i casi di reumatismo cronico con anchilosi articolari e infiltrazioni calcaree isolate di muscoli atrofici.

Quasi tutti i casi appartengono alla razza germanica o anglosassone, che parrebbero più predisposte a tale affezione della razza latina. Inoltre la miosite ossificante è frequente più del triplo nei maschi che nelle femmine, e nel nostro esemplare trattasi di individuo di sesso femminile. Notevole poi in questo l'iniziarsi della malattia colla produzione di tumori duri al capo e che poi disparvero senza lasciar traccia, particolarità descritta da qualche altro autore (Uhde, Krause, Helferich, Bernacchi). Inoltre nel nostro caso, accanto ai muscoli ossificati, altri sono affetti da degenerazione fibrosa (sternocleidomastoidei), oppure sono in preda ad atrofia semplice (tricipiti, deltoidi, ecc.), come riscontrasi in altre descrizioni.

Ciò sta a dimostrare che il processo di ossificazione non costituisce la lesione essenziale, ma bensì, unitamente alle altre lesioni muscolari come atrofie, degenerazioni, esso non rappresenta che un disturbo trofico secondario dovuto ad una alterazione del sistema nervoso centrale, caratterizzata da un abnorme indirizzo formativo dei tessuti propri dell'apparecchio locomotore per cui, come dimostra l'anatomia patologica, il tessuto connettivo dei muscoli, delle aponeurosi, dei legamenti e dei tendini avrebbe acquistato le proprietà che spettano al solo periostio.

Questa diatesi all'ossificazione sarebbe acquisita o congenita?

Altri fenomeni presentati dalla mia ammalata tolgono ogni dubbio al riguardo. L'anomalia dei due alluci assai corti, colla mancanza di una falange, o meglio colla fusione o sinostosi delle due falangi come dimostrò nello scheletro Zöge Manteuffel e altri colla radiografia (R. Grawfurd e H. Lockwood), e l'arresto di sviluppo nella sfera sessuale con mancanza assoluta di peli, di mammelle ad un'età di 16 anni, e la bassa statura (m. 1. 38) dimostrano indubbiamente l'origine congenita del male. Qualche altro autore pure parla di sviluppo corporeo ritardato, di mancanza di virilità e di giovinette non ancora mestruate, comunque due di esse avessero più di 20 anni; altri ha descritto nella miosite

ossificante vizi di conformazione alle mani e ai piedi, come l'anchilosi dei pollici, o l'alluce valgo, o la microdattilia, ed anche l'anomalia congenita degli alluci riscontrata nel mio caso.

La miosite ossificante progressiva per tutto quello che si è detto, non deve considerarsi semplicemente siccome dovuta ad una diatesi ossificante congenita nel senso di Virchow, ma per spiegare la natura intima di così grave distrofia, che, oltre alle produzioni ossee intramuscolari, ecc., alle degenerazioni fibrose e adipose e alle atrofie muscolari è anche accompagnata da anomalie congenite, bisogna ammettere che essa sia dovuta ad un disturbo generale della nutrizione congenito in seguito ad una lesione cerebrale o midollare e forse per semplice disturbo funzionale dei nuclei trofici centrali. Nicoladoni per primo ammise questa opinione e Schlesinger nella seduta del Club medico di Vienna del 5 dicebre 1900, affermava che spesso le ossificazioni locali dei muscoli si hanno in parecchie malattie nervose (tabe, gliomatosi centrale) in guisa da doversi pensare che vi sia un nesso causale fra le ossificazioni e le malattie nervose.

Per questo il titolo di miosite ossificante progressiva è improprio a caratterizzare una malattia che possiede un complesso sintomatico più esteso di quello che non sia indicato dal nome, ed inoltre anatomicamente tale denominazione è anche inesatta, poichè le fibre muscolari non si trasformano in sostanza ossea, ma per tutta la durata del processo si comportano passivamente (Ziegler), cioè sono ricacciate dal tessuto osseo che va sviluppandosi nel perimisio, e, impedite a contrarsi dalla fissazione qua e colà della nuova sostanza ossea, esse vanno incontro alla degenerazione e all'atrofia.

Quindi, finchè la cosidetta polimiosite ossificante progressiva non sarà qualificata con una denominazione scientificamente più esatta, sarebbe più giusto chiamare tale affezione col nome di *Morbo di Münchmeyer*, il quale meglio di ogni altro per primo la mise in chiaro nel 1869.

A volte il *morbo di Münchmeyer* insorse dopo un trauma o dopo un'infezione o un raffreddamento, però ciò non sta ancora contro la natura congenita costituzionale del male, se si pensa che, dato questo indirizzo abnorme formativo dell'organismo, i fattori suddetti agirebbero come cause occasionali per cui, nella rigogliosa attività formativa dei tessuti della prima infanzia, e specialmente di quelli dell'apparate locomotore, anche una piccola causa, come dice il Bernacchi, potrebbe essere il punto di origine della malattia.

Nel caso da me descritto non sarebbe mancato il trauma dovuto alla caduta nell'età di 9 mesi; notevole però sarebbe il fatto del manifestarsi del morbo due settimane circa dopo l'innesto vaccinico avvenuto circa nell'età di due anni.

Dall'esame della statistica, così scarsa tuttora su quest'argomento, risulterebbe che nelle donne, che sono molto più di rado attaccate dei maschi ed in proporzione inferiore ad un terzo, l'affezione sembrerebbe incominciare in età più giovane. Infatti la più attempata delle bambine affette dal processo ossificante progressivo non aveva che 8 anni. Nel nostro caso e negli altri descritti non potè verificarsi alcun carattere ereditario; soltanto è da mentovarsi che due fratelli sarebbero morti coi segni della rachitide, e il più giovane sarebbe pure ra-

chitico, al dire della madre. L'unico caso nella letteratura in cui si accenna a caratteri di eredità è quello descritto da Simpson in cui il padre presentava nelle dita dei piedi la stessa deformità del figliuolo caduto malato di polimiosite ossificante.

Nel nostro esemplare si aveva anche la infezione cronica da malaria e la peritonite tubercolare; la tubercolosi infatti acuta o cronica è quasi sempre la malattia intercorrente per la quale quasi tutti questi ammalati soccombono e forse la stessa sorte spetterà più o meno tardi alla nostra paziente, se pure il processo ossificante non invaderà prima anche i muscoli del bacino, della coscia e della gamba con anchilosi delle anche e dei ginocchi, e dei masseteri, pterigoidei e temporali con immobilità della mascella, dovendosi in questo caso per effettuare la nutrizione ricorrere alla estirpazione di qualche dente.

Per concludere adunque dobbiamo ammettere che la così detta polimiosite ossificante progressiva è dovuta ad una anomalia costituzionale distrofica congenita, la quale, finchè non si troverà un termine scientifico etiologicamente e anatomicamente più esatto per caratterizzarla, dovrà essere chiamata più propriamente col nome di *Morbo di Münchmeyer*.

Cesena, dicembre 1901.

BIBLIOGRAFIA.

Abernety. Dizionario di chirurgia di Cooper, citato da Münchmeyer.

Bernacchi Luigi. Archivio di ortopedia, anno IX, n. 3, 1892, Milano.

Berger P. *Ostéome des cavaliers*. Bull. Soc. de Ch. 1893. Discussione.

Berthier. *Ostéome des cavaliers*. Arch. de méd expérim., 1894, p. 601–631.

Bertrandi. Opere anatomiche e chir., 1787, t. V, p. 301.

Billroth. *Ossificazione delle aponevrosi dorsali*. Arch. di Langenbeck, 1869, X, 459.

Birsch-Hirschfeld. Trattato di anatomia patologica.

Bokaÿ. Wien. med. Wochsch., 1889, n. 41, p. 521.

Boeks, Berl. klin. Wochensch., 1897, nn. 41, 42, 43.

Brensohn. Berlin. klin. Wochsch., 1892, t. XXIX, p. 1163-1165.

Bruck. Società di medicina di Berlino, 6 maggio 1896.

Bulhac. *Ossification des tissus tendineux et musculaires*. Thèse de Dorpat, 1860.

Byers. *Ossificazione quasi completa del corpo umano*. New. Orl. J. med., 1870, t. XXIII, p. 122.

Cahen. Deutsch. Ztsch. f. Ch., 1890-91, XXXI, p. 372-382.

Carter. The Lancet, 1894, I, 327.

Carr. Soc. clin. di Londra, 26 ottobre 1900.

Copping. Philosoph. transact., 1741, n. 461.

Dann. New-York Med. Journal, 26 Juni 1886. (Caso di atrofia muscolare progressiva con piccolo osteoma nello sternocleidomastoideo destro).

Dittmeyer. Citato da Gerber.

Düms. *Osteomi dei cavalieri*. Deutsch. militäraertz. Ztsch., 1887, p. 328.

Eichhorst. Arch. de Virchow, 1896, CXXXIX p. 2.

Florschütz. Allgem. med. centr. Ztung, 1873, n. 98-99.

Frecke. Philosoph. transact., 1740, n. 456.

Friedberg. Pathol. u. Therap. der Muskellähmung, 1862.

Fürstner. Arch. f. Psych. n. Nervenkr. t. XXVII, 1895, fasc. 2.

Gemmel. Wien. klin. Rundschau, 1899, numeri 34, 35.

Gerber. Tesi di Würzburg, 1875. *Sulla miosite ossificante progressiva*.

Godlèe. Trans. clin. Soc. Lond. 1886, p. 333.

GRAWFURD and LOCKWOOD. The Lancet, 1899, 15 aprile. Gazzetta degli ospedali, 9 maggio 1899.

GRÜSCHBAUM. Club Medico di Vienna. Seduta del 5 dicembre 1900. Discussione con KIENBÖCK, SCHLESINGER.

GYBNEY. *Caso di miosite ossificante*, ecc. Boston med. journ, 1894, n. 43.

GYBNEY, *Ossificazione del gran dorsale, scaleni, muscoli sacrolombari*. Med. and Surg. Reporter. Philadelphia, 1875.

HALTENHOFF. Arch. gén. de méd., 1869, p. 567.

HAMILTON. Dubl. journ. of. med. 1872, LIV, p. 510.

HAWKINS. London med. gaz. 1844, XXXIV, p. 273-277.

HAYEM. Dict. de Dechambre, 3ª serie, t. X, p. 738-739.

HELFERICH. Atti del Congresso dei natur. e med. ted., 1881. Atti della Soc. ted. di Chir. Berlino, 1887, XVI, p. 26-28.

HENRY. Philosoph. transact., 1759, vol. LI, p. 335 del sunto.

HUTSCHINSON. Med. Tim. and Gaz., 1860, p. 317.

HUTCHINSON. Arch. of Surg. London, 1896, VII, p. 133-141.

HUTCHINSON, junior. Soc. clin. di Londra, 13 genn. 1899. Discussione con EVE.

HUTH. All. med. centr. Zeitung, 1876, XIV, p. 493.

JACOBY. Soc. med. di Berlino, 20 luglio 1898. Discussione con BIESENTHAL.

JURASZ. Medycyna Warszawa, 1873.

KINGSTON. Soc. clin. di Londra, 23 aprile 1897.

KISSEL. Arch. gén. de méd., maggio 1894. Wratch, 1893, XXXII, p. 882.

KLEMM. *Artrite deformante nella tabe e siringomielia*. Deutsch. Ztschr. f. Ch. B. 39, 1894, p. 301.

KOHTS. Jahrb. f. Kinderk. Leipzig, 1884, XXI, p. 326-333.

KÜMMEL. XII Congr. della Soc. di Ch. ted. 1883. Discussione con ROSER, LANGENBECK, KÜMMEL, RICHTER, UHDE.

LEHMANN. *Mios. ossif. progress. lipomatosa*. Deutsch. Med. Woch., 6 settembre 1888, n. 36.

LEJARS. Traité de Ch. Duplay et Reclus, I, p. 780.

LENDON. Trans. intercolon. m. Congr. Austral., 1887. Adelaide, 1888, p. 109-121.

LEXER. Arch. f. Klin. Ch., 1895, I, p. 1-15.

LIETAUD. Hist. Anatom. medica. Paris, 1768, t. II, p. 346.

LYOT. In Traité de Ch. Le Dentu et Delbet, t. III.

LOBSTEIN. Traité d'anat. pathol., t. II, p. 352. 1883.

MACDONALD. Brit. med. journ., 1891, II, p. 478.

MAYS. Archivio di Virchow, 1878, LXXIV, p. 147-173.

MINKIEWITSCH. Archiv. di Virchow, 1867, XLI, p. 413 e 1874, LXI, p. 524.

MOSETIG-MORHOF. Wien. med. Presse, 1879, XX, p. 1238.

MÜNCHMEYER. Zeitschr. f. rat. Med. 1869, 3ª serie, t. XXXIV, p. 9-40.

NICOLADONI. Wien. med. Bl., 1878, numeri 20–24.

NISSIM J. *De la myosite ossif. progressive*. Thèse de Paris, 1898.

NOORDEN. Berlin. klin. Wochensch., 1894, n. 32.

PAGET ST. Lancet, 1895, I, 1839–1841.

PAGET. O. Tran. clin. soc., London, 1896, XXIX, p. 221.

PARTSCH. Bresl. Aertz. Ztschr., 1882, IV, p. 66-70.

PINCUS. Deutsch. Zeitschr. f. Ch., 1896, XLIV, p. 179-240. - Riforma Medica, 1896, IV, p. 188.

PINTER. *Ueber Myositis ossif. progressiva*. Inaug. Disser. Würzburg, 1883. Zeitschr. f. klin. Med., 1884, VIII, p. 155-174.

PITHA. Wiener Med. halle, 1863, n. 49. Bayer Intelligbl. Beilage, 17, 1864.

PODRASKY. Oesterr. Ztsch. f. prakt. Heilk., 1873, n. 19.

POLLARD. Lancet, 1892, II, p. 491.

PRINGLE. Philos. Transact., n. 456, 1740.

RABECK. Archivio di Virchow, T. CXXVIII, p. 537-541.

RAYMOND. Soc. clin. di Londra, 24 febbraio 1899.

ROGERS. *Un caso di ossificazione del tessuto muscolare*. Am. j. of méd. sc. Philad., 1833, XIII, p. 386-388.

ROLLESTON. Soc. clin. di Londra, 22 febbraio 1891.

SALMAN. Tesi di Berlino, 1893.

SCHULTZE e ERB. *Caso d'atrofia musc. progr.* Arch. f. Psych. u. Nervenkr., 1879, IX, p. 386.

SCHWARTZ. Deutsch. med. Wochsch., 1884, X, p. 807-810.
SEIDEL. Trattato delle malattie dei bambini di Gerhardt, V, 2ª parte.
SKINNER. Med. Times and Gaz., 1861, I, p. 413.
SMITH, 1750. Citato da Lendon.
STONHAM. Lancet, 1892, II, p. 1485-1491.
SWENSSON. Hygiea, 1891, LIII, p. 285-290.
SYMPSON. Brit. med. jour., 1886, II, p. 1026.
TESTELIN e DAMBRESSI. Gaz. méd. de Paris, 1839, 2ª serie, VII, p. 170-172.
UHDE. Caso citato da PINTER nella Inaugur. dissertaz.
VIRCHOW. *Die Geschwülste*. T. II. Soc. Med. di Berlino, giugno 1894, discussione con GERHARDT, von NOORDEN, SENATOR, WEYL. - Soc. med. di Berlino, seduta del 4 luglio 1900.
VITO M. *Caso di miosite ossificante circoscritta alla regione interna della coscia sinistra*, Gazz. degli Ospedali, 1° settembre 1899.
VOLKMANN. Verhandl. der Deutsch. Gesellsch. f. Ch., Berlin, 1887, XVI.
WEILL A. Académie de méd., 26 maggio 1896.
WILKINSON. The London med. gaz., 1846, nuova serie. III, p. 993.
WILKINSON. The Quarterly medical Journal, vol. IX, parte 1ª, 1900.
WITT. The American J. of the med. sciences, 3 settembre 1900.
ZÖGE-MANTEUFFEL. Congr. della Soc. ted. di Chir., 1896.
ZIEGLER. Trattato di anatomia patologica.
ZOLLINGER. *Un caso di ossificazione patol. molto estesa*. Tesi di Zurigo, 1867. Vedi BILLROTH.

III.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI GENOVA
diretto dal prof. E. MARAGLIANO

Tossicità delle feci dell'individuo tifoso e del sano. Loro azione sulla temperatura e sulla pressione arteriosa

Studio sperimentale del prof. dott. F. MARIANI, aiuto della Clinica
e direttore della Policlinica Medica.

Lo studio delle auto-intossicazioni è abbastanza recente. Fra le numerose definizioni date dell'intossicazione, solo quella del Korbert (1) considera i veleni formati nell'organismo. Lasciando da parte le definizioni date da Plenk (2), da Mahon, Godiri, Gmelin, Orfila al principio del nostro secolo, come pure quella del Vulpian (3), troviamo l'Husemann (4) il quale, volendo separare i veleni dai virus, è arrivato a questa definizione:

« I veleni sono delle sostanze non organizzate, organiche od inorganiche, « formate artificialmente od esistenti nella natura, che possono in determinate

(1) KORBERTH. *Lehrbuch der Intoxicationen*, p. 9, Stuttgart, 1893.
(2) PLENK. *Toxicologia seu Doctrina de venenis et antidotis*, Viennae, 1795.
(3) VULPIAN. *Substances toxiques et medicamenteuses*, p. 1, Paris, 1882.
(4) HUSEMANN. *Handbuch der Toxicologie*, p. 2, Berlin, 1882.

« condizioni portare pregiudizio agli esseri viventi, tanto da distruggere o tur-
« bare la loro salute o il loro benessere relativo. »

A questa definizione poi il Korbert ha aggiunto, che dal punto di vista pratico i veleni si possono definire più semplicemente « degli agenti farmaceu-
« tici (da φάρμακον, veleno) che agiscono in un dato caso non più utilmente ma
« in una maniera sfavorevole. »

Il Roger poi considera come tossiche « tutte quelle sostanze capaci di tur-
« bare la vita degli elementi anatomici, modificando direttamente od indiretta-
« mente il mezzo che li contiene, e che si abbia intossicazione ogni volta che si
« produce una modificazione chimica del mezzo interno. » Ed a lui sembra che tutte le altre definizioni presentino il gran difetto di cercare la caratteristica dei veleni nella loro azione sull'insieme dell'economia animale, mentre deve cercarsi nell'azione da essi esercitata sugli elementi anatomici che la costituiscono (1).

Dato così uno sguardo rapido sulle definizioni più importanti delle intossicazioni in generale e delle auto-intossicazioni vediamo brevemente quali sono le sorgenti di auto-intossicazione nell'organismo vivente.

La sorgente principale delle auto-intossicazioni è certo il tubo digerente. Prescindendo dai liquidi, che in esso si versano, segregati dalle numerose ghiandole che con esso e colle sue funzioni hanno intimo rapporto, quali il succo gastro-enterico, pancreatico, bile, ecc., noi vediamo che il tubo digerente contiene molte e svariate sostanze tossiche sia introdotte cogli alimenti, sia dipendenti dalle condizioni speciali in cui l'individuo vive e dalla professione che esercita.

Non bisogna poi dimenticare i prodotti di secrezione dei microrganismi patogeni, la cui importanza cresce ogni giorno, ed i veleni introdotti con sostanze avariate, che possono dare gravi accidenti ed anche mortali, specialmente negli individui debilitati.

Gli alimenti contengono materiali nocivi, alcuni dei quali preesistono formati nelle materie alimentari, altri diventano tossici per le modificazioni che subiscono.

Tra i primi i più importanti sono i sali minerali e specialmente quelli di potassa. Bouchard ha visto che mentre l'estratto di 17-39 grammi di feci uccide un kg. di coniglio, se l'estratto stesso viene privato dei sali di potassa, bisogna iniettare, per avere accidenti tossici mortali, 298 grammi (1). Eppure in una certa quantità questi sali sono necessari per l'organismo. Esperienze di Panum e di Forster infatti dimostrano che, se ad un cane si dà solamente estratto di carne privo di questi sali, muore in dieci giorni circa, cioè in un tempo minore che se si lasciasse in inanizione.

Tra i secondi, quelli cioè che diventano tossici per le modificazioni che subiscono, noi troviamo gli albuminoidi, i quali sotto l'influenza del succo gastro-

---

(1) H. ROGER. *Les Intoxications.* Traité de Pathologie Générale par CH. BOUCHARD, Tome I, Paris.

(2) CHARRIN. *Poison du tube digestif.*

intestinale si trasformano in corpi facilmente assorbibili. Ora l'esperienza dimostra che i peptoni così prodotti sarebbero tossici, se non subissero nuove modificazioni prima di venire a contatto delle cellule.

Brieger sostiene che si formano delle sostanze tossiche intermediarie fra i peptoni e le ptomaine, cioè la peptotossina (Brieger) ed il ptomapeptone (Poehl) ed ancora sostanze aromatiche, indolo, fenolo, scatolo, amidati, ammoniaca, ecc.

Come pure gli idrati di carbonio sotto l'influenza dei succhi digestivi in parte si trasformano in corpi inoffensivi — maltosio, glucosio — mentre poi sotto l'influenza dei microbi si producono sostanze nocive — alcool, acetone, acido lattico, acetico, ecc.

E lo stesso dicasi dei grassi, in cui si forma lo sdoppiamento degli acidi neutri in glicerina e acidi grassi. Ora la glicerina diluita in tre parti di acqua è tossica alla dose di 10 cm^3 e 7 per kg. (Bouchard). Infatti nella tubercolina ottenuta da Koch con estratti glicerici di culture del bacillo tubercolare, l'azione tossica dell'estratto bacillare viene sommata a quella della glicerina, per cui per togliere quest'ultima azione, nella clinica del prof. Maragliano si usa la tubercolina acquosa.

Non bisogna poi dimenticare le sostanze tossiche ed i microrganismi introdotti coll'acqua, le particelle di sostanze nocive, piombo, rame ecc., provenienti dagli oggetti metallici, di cui ci serviamo, ed i gas deleteri introdotti colla respirazione.

Da quanto fu rapidamente citato chiara emerge l'importanza, che deve avere nell'economia animale il contenuto gastro-intestinale, quanto grande debba sempre essere e maggiore poi in circostanze speciali la sua tossicità. Tanto che non deve farci meraviglia quando vediamo Haller avvicinare la digestione alla putrefazione e Boerhaave, Gardane, Abaquer accettare questa opinione, combattuta per altro dallo Spallanzani.

Ed è in tempi abbastanza recenti che noi vediamo studiare accuratamente i fenomeni della digestione, i prodotti di essa, e la loro azione sull'organismo. Ed è merito dei progressi della microscopia, della chimica, e del metodo sperimentale se questi studi oggi assurgono ad importanza grandissima, sebbene questa sia da molti in parte esagerata. Studi accurati in proposito erano già stati fatti sullo scorcio del XVIII secolo da Seybert (1) ed in seguito da Gaspard (2), per venire poi in tempi a noi più vicini a Panum, Magendie, Virchow, Stich, Bouchard, Charrin e numerosi altri.

La presenza delle putrefazioni intestinali riconosce la sua origine dai numerosi bacteri favoriti nel loro sviluppo dall'abbondanza delle materie putrescibili, dalla umidità, dalla temperatura elevata e costante. E si comprende come trovandosi le sostanze da essi elaborate in una cavità chiusa, destinata all'assorbimento, dovrebbero fecilmente passare nell'organismo.

---

(1) SEYBERT. *Ueber die Fäulnisse in lebenden thierischen Körper*, Berlin, 1758.

(2) GASPARD. *Mémoire physiologique sur les maladies purulentes et putrides*, Journal de la physiologie, 1822-1824.

Però Charrin ha stabilito chiaramente con Cassin, che l'epitelio digestivo di fronte ai principii tossici aveva un'azione attiva, poichè non si limita a trattenerli e ad opporsi al loro assorbimento, ma li metamorfosa e li cambia annullando il loro potere nocivo, e si contiene di fronte ai composti dannosi, che sono per lo più albumine nocive allo stesso modo come si contiene di fronte alle proteine alimentari. Infatti nell'interno del canale si vedono i peptoni che non si trovano nei vasi. Ecco quanto impariamo dalla fisiologia.

Un cmc. di queste tossine iniettate nel sangue uccide in 24 ore. Quaranta cmc. delle stesse tossine collocate nell'ileo restano senza azione. Non si può in questo caso invocare l'azione del fegato, perchè se si inietta questo composto nella vena porta, con estrema lentezza, l'avvelenamento ha luogo lo stesso.

Se si sopprime o si distrugge l'epitelio col calore o colla coagulazione o col tannino e poi nell'ansa così trattata e chiusa alle due estremità si introducono 20, 30 cmc. di soluzioni microbiche, e d'altra parte se si depone questa dose in un'ansa sana, e se infine si tratta un'ansa della medesima lunghezza in un terzo coniglio si vedrà l'animale che ha subito la soppressione di questo epitelio e e che ha ricevuto queste secrezioni, morire prima degli altri due e si vedrà sopravvivere più a lungo quello che contiene le tossine nel suo canale normale; tutti soccombono perchè hanno legature, ma se si moltiplicano le prove, l'ordine dei decessi mette in evidenza l'azione protettiva della mucosa.

Inoltre se si inietta nelle vene di un coniglio il contenuto intestinale esso muore di convulsioni intense. Se invece 20 minuti prima si somministrano uno o due o cinque cmc. di un composto ad uguali dosi del rivestimento interno dell'ileo fresco e quasi vivo, raccolto in acqua glicerinata, salata e riscaldata e 48° indi spremuto, si vedrà che questa intossicazione è attenuata. Si rileva dunque ad ogni modo l'importanza della mucosa nella difesa dell'economia.

Secondo Sanarelli la saliva stessa, i succhi gastrici, gli acidi, il fenolo, l'indolo, alcuni gas, la mancanza di ossigeno, la concorrenza vitale, i fagociti ed una serie di altri fattori attivano la protezione.

Una grandissima parte dei prodotti tossici viene poi distrutta dal fegato, come fu dimostrato dagli importanti esperimenti del prof. Queirolo.

Ma come potrebbe spiegarsi l'abbondanza di tanti bacteri nell'intestino, se realmente la bile, il succo gastrico ed altri secreti possedessero azioni antisettiche energiche, come per molto tempo fu ammesso? Si comprenderebbe facilmente la loro presenza in individui con alterazioni gastro-intestinali; ed infatti in questi infermi la putrefazione ed il conseguente assorbimento di prodotti tossici costituiscono gran parte della sindrome fenomenologia; ma come si spiegherebbe nell'individuo sano?

Straus, Wurtz, Kobhrell, Hamburger hanno studiato le proprietà germicide del succo gastrico ed hanno dimostrato che il bacillo del carbonchio tenuto da trenta a sessanta minuti in questo liquido viene attenuato, che per il bacillo del colera sono necessarie da due a sei ore, pel bacillo di Koch da mezza ad una giornata intiera.

D'altra parte Minkowschi ha dimostrato che lo stomaco racchiude dei mi-

crorganismi che producono delle sostanze tossiche o irritanti e dei gas. Gilbert e Dominici hanno riconosciuto che nella cavità dello stomaco i bacteri si trovano in maggior numero che nell'intestino crasso, e dopo lo stomaco la maggior quantità di microbi si trova nell'intestino tenue e specialmente nella sua ultima porzione.

Non tutti i microrganismi, che si trovano nell'intestino, devono essere ritenuti come nocivi. Alcuni di essi sono utili e devono ritenersi ausiliari dell'individuo in cui abitano, tanto che Duclaux si domanda, se i microbi non facciano una digestione complementare presso a poco importante come la digestione propriamente detta.

Egli è certo che molte sostanze non sono trasformate senza l'intervento dei microbi, e questo è il caso specialmente della cellulosa. E sarebbe utile il determinare la parte, il significato delle fermentazioni microbiche nel meccanismo della digestione e della nutrizione (Roger) (1).

Passando poi allo studio delle materie fecali in particolare, noi vediamo come questo argomento, trattato principalmente dal Bouchard, presenti ancora larga messe di ricerche in rapporto non solo alla loro costituzione e tossicità in generale, ma in rapporto alle varie malattie specialmente d'origine intestinale.

Bouchard dimostrò pel primo nel 1882 che le sostanze fecali contengono degli alcaloidi; ed ha riconosciuto che alcuni sono solubili nel cloroformio, altri nell'etere, ma non ne ha potuto ottenere una quantità bastante da farli cristallizzare e sottomettere all'analisi chimica. Arnold studiò gli stessi alcaloidi e constatò, che la loro iniezione porta nella rana dei fenomeni paralitici nettissimi, ma l'animale finisce per rimettersi perchè gli alcaloidi sono ben lungi dal rappresentare la totalità dei veleni intestinali. Lepin ha visto che sostanze fecali ristagnanti entro un ano artificiale producono dei fenomeni analoghi a quelli che determina l'atropina. Si può quindi conchiudere, secondo un motto celebre, che il tubo digerente è un vero laboratorio di veleni (Bouchard) (2).

Studiando in blocco le materie fecali si vede, che la loro tossicità è molto elevata. Secondo Bouchard l'estratto alcoolico di diciassette grammi può uccidere un chilogrammo di coniglio con diarrea e convulsioni.

I veleni sono evidentemente multipli. Una gran parte degli effetti nocivi deve essere attribuita ai sali di potassa e di ammonio; ed infatti se si tolgono questi sali è necessario per uccidere un chilogrammo di coniglio l'estratto di 298 grammi di materie fecali. La stessa azione dei sali di potassa fu dimostrata da Charrin per le orine, studiandone la tossicità nei bambini appena nati.

Così la tossicità degli escrementi è dovuta in parte ai sali minerali che provengono dall'alimentazione in parte dall'ammoniaca prodotta dalla putrefazione, alle materie estrattive contenute negli alimenti carnei, ai residui d'origine biliare, ai diversi veleni della putrefazione, nonchè ad eventuali prodotti da bacteri patogeni.

(1) Roger. Article *Physiologie de l'intestin.* Dictionnaire enciclopédique des sciences médicales 4ª série, t. XVI, Paris. 1888.

(2) Bouchard. *Leçons sur les autointoxications dans les maladies*, pag. 99, Paris, 1887.

Resta a vedere se le tossine così formate sono assorbite dall'organismo. Stich (1) non lo crede. Sue esperienze gli dimostrerebbero che le sostanze fecali di una specie non sono tossiche che per gli animali di specie differenti; ha visto per esempio che se si uccide il cane ed il coniglio facendo loro assorbire le materie fecali dell'uomo, il cane sopporta invece senza inconvenienti gli escrementi di altri cani.

Malgrado l'interesse degli esperimenti dello Stich, la conclusione dell'autore non è ammissibile. L'analisi chimica ha dimostrato che l'orina elimina le sostanze aromatiche di origine intestinale in quantità variabile e proporzionale all'intensità delle fermentazioni microbiche. Le ricerche fisiologiche stabiliscono che una parte dei veleni orinari provengono dall'intestino ed a seconda che le putrefazioni intestinali aumentano o diminuiscono, la tossicità dell'orina diventa più energica o meno marcata.

Il numero e la virulenza dei batteri del tubo digerente variano considerevolmente a seconda del regime.

Le carni di vitello e specialmente di vitello giovanissimo formano nell'intestino una specie di gelatina più assorbibile e più facilmente attaccabile dai microbi. Al contrario il regime latteo restringe notevolmente le putrefazioni (Biernachi).

E questo fatto è anche provato al di fuori dell'organismo. Infatti se si fa una miscela di tessuto muscolare, e vi si aggiunge del latte, dopo 4 giorni non vi si trova nè indolo, nè scatolo, nè leucina, nè tirosina (Winternitz).

Sarebbe importante determinare il grado della tossicità assoluta delle feci dell'individuo sano a seconda del regime alimentare, dovendo essa variare a seconda del vario genere di vitto, sia carneo o vegetale od anche latteo.

Gaspard poi ha dimostrato che il veleno della putrefazione è termogeno, e Chauveau che non è distrutto quando venga portato a 100° e che la sua azione è dovuta a delle sostanze complesse, delle quali una è stata isolata dal Brieger sotto il nome di mjdaleina.

Per quanto poi riguarda l'azione delle tossine tifiche sull'intestino e sul suo contenuto, si è dimostrato come iniettando in una vena le tossine del bacillo di Eberth, qualche ora dopo sopravviene un flusso intestinale marcatissimo. Si ottiene difficilmente lo stesso fenomeno introducendo direttamente tali tossine nell'ileo, mentre ordinariamente si determinano perturbazioni notevoli per le vie digestive boccali e gastriche.

Dirò solo di passaggio a questo proposito, e soltanto a titolo di accenno preventivo, che io ho preparato delle tossine di tifo ottenute da culture di bacillo di Eberth molto virulento, tanto da uccidere in poche ore il topo o la cavia.

Ho preparato tossine con colture di 1-2-4 giorni, e queste ultime si mostrarono più tossiche delle prime. Parte delle tossine furono preparate a freddo, con semplice filtrato alla candela dello Chamberland, e queste si mostrarono le più virulenti. Concentrando a freddo le tossine alla temperatura di 38-40° vidi che

(1) STICH. *Die acute Wirkung putrider Stoffe in Blute.* Charité Annalen, 1853.

esse sebbene concentrate perdevano della loro tossicità relativa, mentre il liquido distillato a questa temperatura si mostrava tossico in grado abbastanza rilevante. Concentrando a caldo le tossine si aveva anche una riduzione nel potere tossico, il che mi fa pensare alla presenza di tossine volatili molto importanti, tossine che eventualmente nel tifo potrebbero essere eliminate anche per le vie della respirazione.

Charrin insistendo su questi dati che raccolse nel 1888, dice che essi rappresentano qualche cosa di più di una semplice curiosità dello spirito; essi vengono a sussidiare il concetto del Sanarelli relativamente alla genesi dell' infezione tifoide. Secondo questo autore la dimora del virus è per l'appunto il sistema linfatico; i germi si moltiplicano in questo sistema e producono in questi canali sostanze, che si eliminano dalle mucose intestinali; sotto l' influenza di tali eliminazioni si sviluppano disordini intestinali e cioè l'enterite, caratterizzata dalla congestione delle pareti e da alterazioni dell'epitelio, da ulceri del rivestimento interno, ecc.

In generale qualunque circostanza che possa creare lesioni e preparare dei punti meno resistenti è propizia a favorire l'evoluzione di parassiti, che vivono nelle zone interessate. Ad esempio è noto, che il pneumococco diventa pericoloso quando i bronchi sono lesi ed infiammati; è noto che il bacillo del carbonchio sintomatico pullula nei muscoli, quando il muscolo è lacerato.

Questi dati ci fanno intendere perchè l'enterite da attribuirsi in parte ai veleni segregati dai condotti della linfa trascini seco un aumento fatale delle fermentazioni figurate e degli esseri microscopici, che popolano la cavità intestinale. Assistiamo alla genesi di una o di parecchie ed importanti associazioni microbiche. I bacteri dell'intestino lavorano associati a quelli dei vasi linfatici.

Il colore delle feci può dipendere dal predominio di certi germi cromogeni e dalle modificazioni di pigmenti epatici, che vengono realizzate dalle tossine.

Il concetto antico supponeva che la malattia nascesse nell'ileo; ma invece gli agenti patogeni producono in questo intestino composti, che, assorbiti, danneggiano gli organi più importanti. I germi intestinali, e fra questo specialmente il *bacterium coli*, entrano insieme coadiuvati nel loro sviluppo dalle alterazioni delle mucose (Charrin L. C.)

Parte sperimentale.

Per incarico del prof. Maragliano in una serie di esperienze studiai nella nostra clinica la tossicità assoluta delle feci di individuo sano e di individuo tifoso nel coniglio, e la loro azione sulla pressione arteriosa, nonchè la loro azione sulla temperatura nelle cavie. In queste ricerche fui validamente coadiuvato dal dott. Tomatis.

Nei miei esperimenti, che cercai di rendere il più esatti possibile, mi servii di estratti acquosi di feci e di estratti alcoolici, e, volendo rendere asettici gli estratti acquosi per poi iniettarli nelle cavie, cercai di sterilizzarli filtrandoli allo Chamberland, ma mi riuscì impossibile. Il mio scopo infatti si era quello di uti-

lizzare le feci appena emesse, senza che si producessero fenomeni di putrefazione.

Ora contenendo esse una cospicua quantità di muco, era necessario un tempo lunghissimo per ottenere la filtrazione, per cui dovetti ricorrere alla sterilizzazione col calore a bagno-maria.

Nelle mie esperienze procedetti in questo modo:

I. Prendevo le feci ed aggiungevo una quantità di acqua variabile a seconda dei casi, come risulterà dalle esperienze. Le mettevo in vaso chiuso per due ore, mescolandole di quando in quando; indi filtravo alla carta e del filtrato introducevo per iniezione continua nella vena marginale dell'orecchio di un coniglio di peso conosciuto la quantità necessaria per produrne la morte.

Determinavo poi la tossicità assoluta per mezzo della seguente formola:

Quantità totale della miscela ottenuta : alla quantità iniettata = la quantità delle feci : x, ottenendo così la quantità vera di estratto di feci iniettato. Dividendo poi questa quantità pel peso del coniglio, conoscevo la quantità necessaria per uccidere un kg. di animale.

II. Prendevo le feci, le diluivo in una certa quantità d'acqua, facevo bollire per 12 ore a bagno-maria, filtravo, e del filtrato iniettavo una data quantità per via sottocutanea nelle cavie, osservandone per quattro giorni le variazioni di temperatura.

III. Aggiungevo alle feci un volume doppio di alcool assoluto; lasciavo per 24 ore agitando di quando in quando. Indi facevo evaporare l'alcool; il residuo poi diluivo con l'acqua distillata in modo che ogni cmc. corrispondesse ad un grammo delle feci adoperate.

Una parte di questa soluzione la iniettavo per via endovenosa in un coniglio fino a produrne la morte; e ne stabilivo il grado di tossicità per ogni cento grammi per mezzo della seguente proporzione:

Peso del coniglio : quantità di feci iniettate : : 100 : x.

La restante parte poi la riducevo per mezzo della evaporazione ad una quantità tale che ogni cmc. corrispondesse a gm. 10 di feci e la iniettavo per via sottocutanea nelle cavie nella proporzione di un cmc. per ogni cento grammi di animale e ne osservavo l'azione sulla temperatura e la tossicità.

IV. Per studiare l'azione sulla pressione arteriosa, si preparava la carotide sinistra del coniglio e si metteva in rapporto con un manometro doppio di Frank.

Si iniettava prima nella vena marginale dell'orecchio un cmc. del liquido e dopo un certo tempo si continuava l'iniezione a corrente continua.

Tossicità assoluta delle feci di individuo sano e di individuo tifoso.
Azione sulla pressione arteriosa.

GRUPPO I.

ESTRATTI ACQUOSI.

Feci di individuo sano.

La persona delle cui feci mi servii era di sana e robusta costituzione, senza precedenti domestici e senza disturbi gastro-intestinali. L'alimentazione usata era mista.

ESPERIENZA I. — 5 marzo, ore 8. Si prendono 250 grammi di feci e si riuniscono a 100 di acqua.

Ore 16. Peso del coniglio grammi 1500. Dopo l'iniezione del primo cmc. si nota un lieve abbassamento della pressione arteriosa. Passato in circolo 39 cmc. del filtrato il coniglio muore.

Tossicità assoluta grammi 18 per chilogrammo.

ESPERIENZA II. — 9 marzo, ore 8. Si uniscono 190 grammi di feci a 250 di acqua.

Ore 16. Peso del coniglio grammi 1760. L'iniezione del primo cmc. non dà abbassamento di pressione. Il coniglio muore dopo che sono passati in circolo 104 cmc.

Tossicità assoluta grammi 25. 5 per chilogrammo.

Feci di individuo tifoso.

ESPERIENZA I. — 16 febbraio, ore 8. Si prendono 100 grammi di feci di individuo tifoso in 11° giorno di malattia con temperatura massima 39°, minima 37°,5 in accentuato stato tifoso e si uniscono a grammi 300 di acqua.

Ore 16. Peso del coniglio grammi 2000. Subito dopo l'iniezione del primo cmc. si nota un forte abbassamento di pressione arteriosa e dopo l'iniezione di 78 cmc. il coniglio muore.

Tossicità assoluta grammi 9 per chilogrammo.

ESPERIENZA II. — 19 febbraio, ore 8. Si uniscono 150 grammi di feci di tifoso in 14° giorno di malattia e in condizioni relativamente buone con temperatura da 38° a 39°.2 e grammi 75 di acqua.

Ore 16. Peso del coniglio grammi 2150. Dopo l'iniezione del primo cmc. si ha abbassamento della pressione e dopo l'iniezione di 28 cmc. il coniglio muore.

Tossicità assoluta grammi 8 per chilogrammo.

ESPERIENZA III. — 20 febbraio, ore 8. Si uniscono 150 grammi di feci di tifoso in 17° giorno con temperatura di 37°.9 a 38.9 a 75 di acqua.

Ore 16. Peso del coniglio grammi 2150. Dopo l'iniezione del primo cmc. si ha forte abbassamento della pressione. Dopo l'iniezione di 40 cmc. morte.

Tossicità assoluta grammi 12 per chilogrammo.

CONSIDERAZIONI.

Da questo primo gruppo di esperimenti risulta che:

I. Gli estratti acquosi delle feci di individui tifosi hanno tossicità assoluta maggiore di quelli delle feci di individuo sano, e la loro tossicità varia da grammi 8 a grammi 12 per chilogrammo di coniglio.

II. La tossicità degli estratti acquosi di feci di individuo sano varia da grammi 18 a grammi 25.5 per chilogrammo.

III. Gli estratti acquosi delle feci di tifosi danno luogo ad un cospicuo abbassamento di pressione arteriosa, dovuto probabilmente ad una azione paralizzante sui centri vasomotori, fatto che non si verifica cogli estratti acquosi di feci di individuo sano.

GRUPPO II.

ESTRATTI ALCOOLICI.

Feci di individuo sano.

ESPERIENZA I. — 17 marzo, ore 8. Si prendono 100 grammi di feci e si uniscono a 250 grammi di alcool assoluto.

Ore 16. Peso del coniglio grammi 1500. Dopo l'iniezione del primo cmc. non si ha abbassamento di pressione. Morte dopo l'iniezione di 67 cmc.

Tossicità assoluta grammi 4.5 °/₀ di coniglio.

ESPERIENZA II. — 19 marzo, ore 8. Si uniscono 150 grammi di feci a 300 di alcool assoluto.

20 marzo, ore 16. Peso del coniglio grammi 1425. Morte dopo l'iniezione di 80 cmc.

Tossicità assoluta grammi 5. 6 °/₀.

Feci di individuo tifoso.

ESPERIENZA I. — 17 marzo, ore 8. Si prendono 110 grammi di feci di tifoso in 12° giorno con temperatura da 38°.3 a 39°.7 e si uniscono a 220 di alcool assoluto.

18 marzo, ore 16. — Peso del coniglio grammi 1500. Si inietta dapprima un cmc. e non si ha abbassamento di pressione. Dopo l'iniezione di 42 cmc. si ha la morte.

Tossicità assoluta grammi 2.8 °/₀.

ESPERIENZA II. — 23 marzo, ore 8. Si prendono 200 grammi di feci di tifoso in 15° giorno di malattia con temperatura da 38°.4 a 39°.5 e si uniscono a 400 di alcool assoluto.

24 marzo, ore 16. Peso del coniglio grammi 1550. Dopo l'iniezione di 54 cmc. si ha la morte.

Tossicità assoluta grammi 3.5 °/₀.

CONSIDERAZIONI.

Da questo secondo gruppo di esperimenti risulta che:

I. Gli estratti alcoolici di feci di individuo tifoso hanno tossicità assoluta maggiore degli estratti alcoolici di feci di individuo sano e la loro tossicità varia da grammi 2.8 a 3.5 per ogni 100 grammi di coniglio.

II. La tossicità assoluta di estratti alcoolici di feci di individuo sano varia da grammi 4.5 a 5.6 °/₀.

III. Gli estratti alcoolici di feci di individuo sano e di individuo tifoso non danno abbassamento della pressione arteriosa.

GRUPPO III.

Azione degli estratti acquosi sulla temperatura nelle cavie.

Feci di individuo sano.

ESPERIENZA I. — Si prendono 86 grammi di feci e si uniscono a 172 di acqua. Si fanno bollire a bagno maria per 12 ore circa. Si filtra e il filtrato si fa nuovamente bollire per un'ora. Di questo si iniettano 3 cmc. in una cavia corrispondenti a gr. 0.90 di feci, e 6 cmc. in un'altra corrispondenti a grammi 1.8.

CAVIA N. 1. — Peso gm. 320. Si iniettano per via sottocutanea 3 cmc.

9 marzo temp. prima dell'esperienza, ore 17 38. 3, ore 21 38. 7

10 marzo ore 8	T. 39. 2	ore 16	T. 38. 1
11 marzo ore 8	T. 37. 2	ore 16	T. 38. 5
12 marzo ore 8	T. 38. 5	ore 16	T. 39. 3
13 marzo ore 8	T. 39. 4	ore 16	T. 38. 2

CAVIA N. 2. — Peso gm. 815. Si iniettano 6 cmc.

9 marzo temp. prima dell'esperienza oae 17 38. 6, ore 21 38. 9

10 marzo ore 8	T. 39. 5	ore 16	T. 38. 8
11 marzo ore 8	T. 39	ore 16	T. 39
12 marzo ore 8	T. 39	ore 16	T. 38. 9
13 marzo ore 8	T. 39. 1	ore 16	T. 38. 9

Le cavie osservate ancora per qualche giorno non presentarono alterazioni di temperatura.

Feci di tifoso.

ESPERIENZA I. — Si prendono 150 gm. di feci di un tifoso in 14° giorno in condizioni generali relativamente buone e con temperatura da 38° a 39°. 2. Si fanno bollire per 12 ore circa a bagno-maria e il filtrato si fa bollire per un'ora. Di questo se ne inietta in una cavia un cmc. corrispondente a gm. 0. 66 di feci, in un'altra due cmc. corrispondenti a gm. 1. 32.

CAVIA N. 1. — Peso gm. 7. 50. Si inietta un cmc.

23 febbraio temp. prima dell'esperienza ore 17 38. 5, ore 21 38. 4

23 febbraio ore 8	T. 39. 3	ore 16	T. 38. 5
24 febbraio ore 8	T. 38	ore 16	T. 38. 4
25 febbraio ore 8	T. 38	ore 16	T. 38. 8
26 febbraio ore 8	T. 39. 4	ore 16	T. 38. 8
27 febbraio ore 8	T. 39. 2	ore 16	T. 38. 8

Cavia n. 2. — Peso gm. 580, temperatura prima dell'esperienza ore 17 39. 2 ore 21 39. Si iniettano due cmc.

23 febbraio temp. prima dell'esperienza 39. 2, ore 21 39
24 febbraio ore 8 T. 39. 4 ore 16 T. 39. 2
25 febbraio ore 8 T. 38. 2 ore 16 T. 38. 9
26 febbraio ore 8 T. 38. 7 ore 16 T. 39. 3
27 febbraio ore 8 T. 38. 9 ore 16 T. 39. 7

Osservate ancora per qualche giorno la temperatura si dimostrò normale.

Esperienza II. — Si prendono 100 gm. di feci di tifoso e si uniscono a 200 di acqua, si fanno bollire a bagno-maria per 12 ore, si filtra e il filtrato si fa bollire ancora per un'ora. L'individuo trovavasi in 22° giorno di malattia con temperature da 38°.2 a 39. 4. In una cavia si iniettano 3 cmc. del liquido corrispondente ad un grammo di feci, e in un'altra 6 cmc. corrispondenti a due grammi.

Cavia n. 1. — Peso gm. 390. Si iniettano 3 cmc.

6 marzo, temp. prima dell'esperienza ore 17 38. 5 ore 21 38. 6
7 marzo ore 8 T. 39 ore 16 T. 39. 1
8 marzo ore 8 T. 37. 6 ore 16 T. 37. 4
9 marzo ore 8 T. 37. 6 ore 16 T. 38
10 marzo ore 8 T. 38. 5 ore 16 T. 38. 5

Cavia n. 2. — Peso gm. 770. Si iniettano 6 cmc.

6 marzo temp. prima dell'esperienza ore 17 38. 6 ore 21 38. 8
7 marzo ore 8 T. 39 5 ore 16 T. 39. 4
8 marzo ore 8 T. 38. 6 ore 16 T. 38. 9
9 marzo ore 8 T. 38. 6 ore 16 T. 39. 1
10 marzo ore 8 T. 38. 8 ore 16 T. 38. 6

Osservate le due cavie ancora per qualche giorno non si notarono variazioni apprezzabili di temperatura.

Considerazioni.

Da questo terzo gruppo di esperimenti posso dedurre che gli estratti acquosi delle feci di individuo sano e di individuo tifoso, iniettati per via sottocutanea nelle cavie non danno luogo ad aumento apprezzabile della temperatura.

Estratti alcoolici.

Feci di individuo sano.

Esperienza I. — Si iniettano in una cavia del peso di gm. 280 cmc. 2. 8 di estratto alcoolico ridotto in modo che ogni cmc. corrisponde a gm. 10 di feci. Se ne iniettano cioè 10 gm. per ogni 100 di animale. In un'altra cavia di gm. 350 se ne iniettano gm. 4. 5.

Cavia n. 1. — Peso gm. 280. Si iniettano per via sottocutanea gm. 2. 8.

22 marzo temp. prima dell'esperienza ore 8 38,
ore 12 T. 37. 1 ore 16 T. 36. 5
23 marzo ore 8 T. 38. 2 ore 16 T. 39. 1
24 marzo ore 8 T. 39. 1 ore 16 T. 38. 9
25 marzo ore 8 T. 38. 5 ore 16 T. 38. 7

Cavia n. 2. — Peso gm. 450. Se ne iniettano gm. 4. 5.

23 marzo temp. prima dell'esperienza ore 16 38. 5 ore 21 37. 5
24 marzo ore 8 T. 36. 9 ore 16 T. 38. 9
25 marzo ore 8 T. 38. 3 ore 16 T. 39
26 marzo ore 8 T. 39 ore 16 T. 39. 1
27 marzo ore 8 T. 28. 7 ore 16 T. 38. 8

Feci di individuo tifoso.

Esperienza I. — Si iniettano in una cavia del peso di gm. 500 cinque centimetri cubici di estratto corrispondenti a gm. 50 di feci (10 gm. %).

21 marzo temp. prima dell'esperienza ore 17 38. 4 ore 21 35. 5
22 marzo ore 8 T. 36. 7 ore 16 T. 38. 1
23 marzo ore 8 T. 39. 1 ore 16 T. 30
24 marzo ore 8 T. 39. 1 ore 16 T. 39. 5

Nella notte muore.

ESPERIENZA II. — Si iniettano in una cavia del peso di gm. 425, cmc. 4. 2 di estratto di feci di individuo tifoso corrispondenti a gm. 42 di feci.

Temperatura prima dell'esperienza ore 11 T. 37. 8.

23 marzo ore 14	T. 37. 5	ore 17	T. 36. 5
24 marzo ore 8	T. 39	ore 16	T. 39. 3
25 marzo ore 8	T. 38. 5	ore 16	T. 39
26 marzo ore 8	T. 38. 9	ore 16	T. 39. 1
27 marzo ore 8	T. 38. 4	ore 16	T. 38. 8

Nella notte muore.

ESPERIENZA III. — Si iniettano in una cavia del peso di gm. 450, cmc. 4. 5 di estratto di feci di tifoso corrispondente a gm. 45.

24 marzo temp. prima dell'esperienza ore 14 37. 6 ore 17 35. 2

25 marzo ore 8	T. 38. 6	ore 16	T. 38. 9
26 marzo ore 8	T. 37. 7	ore 16	T. 37. 5
27 marzo ore 8	T. 33. 3.		

La cavia muore.

CONSIDERAZIONI.

Da questo quarto gruppo di esperimenti posso conchiudere:

I. Gli estratti alcoolici delle feci di individui sani o tifosi iniettati per via sottocutanea nelle cavie non danno aumento apprezzabile di temperatura; anzi nelle prime dodici ore dopo l'iniezione producono una notevole ipotermia, maggiore cogli estratti di feci di tifoso;

II. Iniettando per via sottocutanea nelle cavie una quantità di estratto alcoolico di feci di individuo sano corrispondente a gm. 10 di feci per ogni 100 gm. di animale questo non muore. Mentre iniettando la stessa quantità proporzionale di estratto di feci di tifoso la cavia muore in un tempo che varia da tre a cinque giorni.

CONCLUSIONI GENERALI.

Dagli esperimenti fatti, credo, riassumendo, di poter trarre le seguenti conclusioni:

I. Gli estratti acquosi delle feci di individui tifosi hanno una tossicità relativamente bassa, però essa è maggiore degli estratti delle feci di individuo sano, e la loro tossicità varia da gm. 8 a gm. 12 per chilogrammo di coniglio.

II. La tossicità degli estratti acquosi di feci di individuo sano varia da gm. 18 a gm. 25. 5 per chilogrammo.

III. Gli estratti alcoolici di feci di individuo tifoso hanno tossicità assoluta maggiore degli estratti alcoolici di feci di individuo sano e la loro tossicità varia da gm. 2. 8 a 3. 5 per ogni cento grammi di coniglio.

IV. La tossicità degli estratti alcoolici di feci di individuo sano varia da gm. 4. 5 a 5. 6 per cento.

V. Gli estratti acquosi sono molto più tossici degli estratti alcoolici, il che prova che nelle varie manipolazioni fatte per ottenere gli estratti alcoolici molti principii tossici vanno perduti.

VI. Gli estratti acquosi delle feci dei tifosi danno luogo ad un cospicuo abbassamento di pressione arteriosa, dovuto probabilmente ad una azione paralizzante sui centri vasomotori, fatto che non si verifica cogli estratti alcoolici, e neppure cogli estratti acquosi ed alcoolici di feci di individuo sano.

VII. Gli estratti acquosi di feci di individui sani e tifosi iniettati per via sottocutanea nelle cavie non danno luogo ad aumento apprezzabile di temperatura.

VIII. Gli estratti alcoolici delle stesse feci iniettati per via sottocutanea nelle cavie non danno aumento apprezzabile di temperatura; anzi nelle prime dodici ore dopo l'iniezione producono una notevole ipotermia, maggiore per gli estratti di feci di tifoso che per quelle di individuo sano.

IX. Iniettando per via sottocutanea una quantità di estratto alcoolico di feci di individuo sano corrispondente a gm. 10 di feci per ogni cento grammi di animale, questo non muore; mentre iniettando la stessa quantità proporzionale di estratto di feci di tifoso, la cavia muore in un tempo che varia da tre a cinque giorni.

Le conclusioni generali che abbiamo potuto trarre dalle nostre esperienze danno luogo anche a dei corollari che possiamo applicare nel campo della clinica.

Quando noi si parla di intossicazioni d'origine intestinale con fenomeni febbrili, di collasso, ecc., noi sogliamo attribuire all'assorbimento delle tossine contenute nelle feci i fenomeni che vediamo al letto del malato. Ora invece noi abbiamo visto sperimentalmente che le tossine delle feci tifose sono debolissime e pressochè innocue se non furono iniettate in dosi eccessive, e le tossine delle feci normali sono poi di gran lunga meno tossiche delle tifose; tutte e due però hanno un'azione deprimente sulla pressione arteriosa il che spiega in parte l'azione nervosa soltanto che si può avere per assorbimento delle tossine fecali; esse però non portano mai un'elevazione termica, e, quando questa esiste bisogna andarne a ricercar la ragione in qualche altro fattore che non sia lo assorbimento delle tossine fecali, e legato piuttosto alla esaltata virulenza dei germi intestinali, e al riassorbimento delle loro tossine.

IV.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma
diretta dal Prof. L. CONCETTI

Sul metodo migliore per la cura ipodermica con lo iodio

STUDIO SPERIMENTALE E CLINICO (BAMBINI ED ADULTI)

per il dott. L. M. SPOLVERINI
assistente nella Clinica ed aiuto medico negli Ospedali.

(Continuazione e fine, vedi fascicolo 3).

Da queste esperienze eseguite con le iniezioni intramuscolari di una soluzione oleosa di iodio metallico al 5 per cento possiamo già dedurne alcune conclusioni abbastanza interessanti.

Intanto si può affermare che il tessuto muscolare rappresenta un mezzo adatto per l'inoculazione dell'iodio sotto questa forma. Difatti gli effetti locali sono stati in generale assai leggeri e tali da non richiamare davvero una soverchia attenzione.

Per lo più poco dopo l'iniezione si è manifestata una tumefazione locale, che provocava un poco di dolore alla pressione e che però ben presto è andata tutta riassorbendosi senza lasciare alcuna traccia. Tanto il gonfiore che il suo

modo di comportarsi varia a seconda della quantità di soluzione inoculata: le dosi di gr. 0. 17 di iodio per chilo lo provocano, appena apprezzabile e della durata di due o tre giorni; dosi più elevate (gr. 0. 21 - 0. 31 - 0. 40 - 0. 45 - 0. 49 - 0. 55) provocano una tumefazione, che scompare in 3-4, al massimo 5 giorni. Difatti alla sezione della parte iniettata non si sono riscontrate mai alterazioni apprezzabili, nè mai si sono verificati fatti suppurativi.

Per ciò che riguarda gli effetti generali possiamo dire che con dosi forti abbiamo riscontrato diminuzione notevole di peso e dal numero degli atti respiratori, invece assai leggera della temperatura. Questa diminuzione è passeggera e dura alcuni giorni quando le dosi del medicamento sono elevate, eppoi tutto ritorna allo stato normale; invece quando la dose è mortale va rendendosi sempre più accentuata fino alla morte. Nello stato preagonico il numero delle re spirazioni diminuisce gradatamente fino a meno di 30 al minuto! Berg afferma che i suoi animali, in cui iniettava nelle vene la soluzione di Lugol, morivano con sintomi dispnoici. Oltre a ciò si verifica nell'animale uno stato di prostrazione, ciò che ben presto scompare, se il coniglio non rimane ucciso.

Le ricerche condotte per stabilire la dose minima mortale hanno dato i seguenti risultati:

1° Coniglio resiste all'iniezione di gr. 0. 12 di iodio per chilo.
2° » » » » 0. 18 » »
3° » » » » 0. 17 » »
4° » » » » 0. 21 » »
5° » » » » 0. 31 » »
6° » » » » 0. 40 » »

7° Coniglio muore dopo 40 ore in seguito all'iniezione di gr. 0. 45 di iodio per chilo.

8° Coniglio muore dopo 4 giorni in seguito all'iniezione di gr. 0. 48 di iodio per chilo.

9° Coniglio muore dopo 4 giorni in seguito all'iniezione di gr. 0. 55 di iodio per chilo.

Per cui la dose minima mortale di una soluzione oleosa di iodio al 5 °/₀ inoculato entro le masse muscolari non esiste in cifra precisa e contante; esso non si comporta come in generale le tossine dei microorganismi, ma può variare sensibilmente da animale ad animale. Però si può affermare che oscilla tra gr. 0. 40 e gr. 0. 50 di iodio metallico per chilo. È questa certamente una dose molto elevata che veramente da principio non speravo di potere raggiungere partendo dai risultati ottenuti dagli altri sperimentatori sui ioduri o sulle soluzioni iodo-iodurate, tra cui Böhm, il quale aveva trovato, che i cani a cui iniettava direttamente nel sangue gr. 0. 04 di iodio soccombevano coi medesimi fenomeni e nello stesso tempo, che se fosse stata loro iniettata una dose tossica di ioduro di sodio. Nè l'aumento notevole di iodio introdotto sembra avere influenza (coniglio n. 8 e n. 9) nell'accelerare la comparsa della morte; sempre occorre un certo periodo di tempo (anche con la dose molto elevata) perchè lo iodio esplichi in tali casi i suoi effetti dannosi: e tale osservazione trova le sua giusta spiegazione nel fatto che lo iodio, dato il mezzo in cui è sciolto, viene assorbito a poco a poco e quindi solo dopo un certo tempo gli effetti nocivi si possono sommare e provocare la morte.

Ora è assai facile il comprendere di quale immenso vantaggio sia nel campo terapeutico il risultato di queste osservazioni sulla dose minima mortale dello iodio metallico così introdotto.

Il reperto macroscopico dei conigli morti in seguito alle iniezioni della dose minima mortale è stato sempre lo stesso.

I reni si presentano di volume ingrossato e di colorito oscuro nella sostanza corticale, mentre la midollare è piuttosto arrossata. Nello stomaco frequentemente si rinvengono emorragie in genere puntiformi e sparse irregolarmente o riunite a gruppi: e talune volte sono visibili delle estese ecchimosi. Il fegato e la milza sono aumentati di volume, congesti e di colore oscuro alla superficie di taglio. Nessuna lesione ho riscontrato negli organi toracici, nè giammai la

presenza di transudati che secondo Nothnagel e Rossbach sarebbero sanguinolenti nell'avvelenamento per iodio libero, limpidi e giallo chiari nell'avvelenamento per ioduro di sodio.

La eliminazione per le urine dello iodio inoculato sotto forma di soluzione oleosa comincia in genere dopo tre quarti d'ora dell'iniezione: la quantità emessa si mantiene presso a poco costante (tracce discrete) nei primi giorni: poi va gradamente diminuendo nei giorni successivi (tracce deboli-debolissime) fino a scomparire del tutto. La durata dell'eliminazione varia secondo la quantità dello iodio inoculato: dura circa 9 giorni con la dose di gm. 0. 17 per chilo, e fino a 16 invece dopo un'iniezione di gm. 0. 41 per chilo. Nelle urine non si rinviene nè albumina, nè sangue, nè emoglobina, quando la quantità di iodio inoculata è inferiore alle dosi mortali, altrimenti solo albnmina.

In alcuni conigli ho determinato la quantità totale dello iodio eliminato, raccogliendo tutte le orine emesse dal momento dell'inoculazione fino alla fine dell'eliminazione, ed ho potuto convincermi che tutto lo iodio eliminato per le urine non raggiunge che poco più della decima parte di quello introdotto.

D'altronde anche nelle feci lo iodio si rinviene in quantità davvero trascurabili. Questi risultati fanno ragionevolmente supporre che la maggior parte del medicamento introdotto nell'organismo sotto questa forma vi rimanga immagazzinato e probabilmente in combinazione organica: d'onde la sua iodizzazione per un certo tempo.

Difatti le ricerche da me eseguite sui conigli inoculati, ed in cui l'elimina zione dello iodio, dopo 8, 12, 16 giorni dall' iniezione era cessata per le urine, hanno dato i seguenti risultati:

Negli organi interni (fegato, rene, milza, polmone, ecc.) nessuna traccia di iodio; invece nei muscoli ho trovato lo iodio ed in quantità abbastanza accentuate. Ora se si considera che il tessuto muscolare è quello che predomina in modo enorme ed assoluto su tutti gli altri, si comprende facilmente come l'organismo possa rimanere iodizzato dietro una sola iniezione, anche non molto forte, per vario tempo ed anche dopo il lungo tempo, che ha durato l'eliminazione del medicamento per le urine.

Del resto che lo iodio rimanesse nell'organismo in combinazione con alcuni organi era stato già dimostrato come avanti si è detto da Coronedi e Marchetti e da Winternitz, e recentemente anche dal Terrile, il quale ultimo aveva ritrovato lo iodio negli animali solamente nella ghiandola tiroide (ove peraltro vi è anche in condizioni normali) e nei testicoli in piccola quantità. Ma egli fece le esperienze introducendo nell'organismo lo iodio per via ipodermica però sotto forma di soluzione acquosa iodo-iodurata, il cui comportamento è diverso, come ora vedremo.

Ai risultati però ottenuti colle ricerche sui muscoli potrebbe farsi l'obbiezione che lo iodio da me rinvenuto non si trovava realmente sparso in tutto il sistema muscolare, ma che esso non fosse dovuto ad altro che a quello rimasto nei muscoli della coscia, nel punto cioè dell'inoculazione, ancora non del tutto assorbito.

Ora, a parte che quando io sacrificavo gli animali per fare queste ricerche lo iodio introdotto si era tutto assorbito (difatti nulla più si rinveniva localmente della soluzione oleosa introdotta); era poi facile dimostrare quanto di vero o di falso potesse esservi in tale obbiezione, giacchè bastava a tale scopo ricercare lo iodio su parti muscolari lontane dal punto di inoculazione. Orbene, le osservazioni eseguite più volte sui conigli con tale intento hanno appunto provato che lo iodio si trova diffuso in modo pressochè uniforme nella sostanza muscolare.

Questi risultati molto lusinghieri e che concordano abbastanza bene con quelli di Coronedi e Marchetti, acquistano maggior interesse, specialmente pratico nello stesso tempo, che sono meglio illustrati se si confrontano colle ricerche da me fatte sulle comuni iniezioni con la soluzione acquosa iodo-iodurata (1 gm. di iodio in 100 di acqua).

Al quale intento per non essere lungo in modo soverchio, non starò qui a

riportare per esteso tutte le esperienze con le relative tabelle (come ho fatto per la soluzione oleosa), ma mi accontenterò di riferire solo le conclusioni.

Anche qui le iniezioni sono state praticate intramuscolari in dosi diverse nelle coscie dei conigli (in totale in n. di 8). Orbene, la reazione locale, che si produce nel punto di inoculazione è enorme, specialmente dopo l'inoculazione di soli 2-3 cmc. di liquido Essa appare nelle prime 24 ore, e non si limita al punto dell'iniezione, ma si propaga e si estende molto all'intorno: l'animale tiene l'arto disteso ed immobile, la temperatura locale è aumentata. La coscia appare irritata e fortemente ingrossata: il gonfiore è duro, dolente, va aumentando i primi tre o quattro giorni, poi rimane per un certo tempo stazionario, indi tende leggermente a regredire, tanto che anche dopo 10-15 giorni dalla iniezione si avverte un indurimento più o meno esteso, che a volta dopo vario tempo scompare ed a volte invece sembra permanere.

Gli effetti generali poi sono abbastanza rilevanti, tenuto conto del fatto, che iniezioni di quantità, relativamente leggere, hanno determinato una sensibile diminuzione di peso, del numero degli atti respiratori e della tempeatura.

La eliminazione per le urine comincia già prima di 20 minuti dopo la iniezione: la quantità di iodio che passa è discreta nei primi momenti, poi si fa abbondantissima. Per cui essa si compie in modo tumultuario e rapido nelle prime 24 ore, indi va rapidamente diminuendo, tanto che in generale dopo tre giorni non si rinvienè più iodio. Quando poi la dose di esso è elevata e si avvicina alla morte, gm. 0. 18-20 per chilo, allora le orine si fanno scarse, oscure, contengono molta albumina, sangue ed emoglobina.

Esaminati i muscoli e gli organi interni, dopo cessata l'eliminazione per le urine, non si rinviene più iodio in alcun punto: e questo concorda colle osservazioni di Terrile sopra riferite.

Come si vede adunque vi è una grande diversità di comportamento tra la soluzione oleosa di iodio metallico, e la soluzione acquosa iodo-iodurata!

Quindi dall'insieme di tutte queste osservazioni, che costituiscono la parte sperimentale del lavoro, si può dedurre la conclusione principale, che sotto tutti i rapporti le iniezioni colla soluzione oleosa di iodio metallico sono sempre da preferirsi a quelle ora in uso.

PARTE II. — Esperienze cliniche.

Non credo sia davvero necessario di illustrare qui i criteri, che mi hanno guidato nella scelta dei malati, su cui sperimentare tale soluzione oleosa di iodio metallico: giacchè è evidente che io mi sono iuformato a quelli comuni, che giustificano non solo, ma che rendono necessaria la cura iodica e specialmente dello iodio metallico.

Onde è che io mi sono servito di soggetti scrofolosi, tubercolosi e sifilitici: per ciò che riguarda i primi ho scelto bambini della clinica e dell'ambulatorio, i quali disgraziatamente forniscono un materiale assai vario ed abbondante; pei secondi ho preferito soggetti adulti, che mi sono occorsi nel servizio che presto all'Ospedale di S. Spirito, sotto la direzione del prof. Bignami.

Nello studiare clinicamente questi casi, oltre l'esame completo dei sintomi generali, mi sono occupato a preferenza dei fatti locali tanto immediati che consecutivi alle iniezioni del medicamento, del peso del corpo, dell'azione ricostituente generale e di qualunque altro fatto, che potesse stare in dipendenza od avere rapporto col genere di cura intrapresa.

Non credo necessario riferire per intero le storie cliniche dei malati sottoposti a questa cura; giacchè essi a dire il vero non hanno presentato fatti clinici di tale entità, la cui cognizione potesse riuscire di utile comune per nuovi fatti osservati.

Onde è che pel momento a me sembra sufficiente il dire soltanto che ho curati con queste iniezioni 1 bambino con scrotolosi delle ghiandole del collo, 2 bambini affetti di peritonite tuburculare ed un terzo anche con pleurite e con esito abbastanza soddisfacente, e tenendoli in osservazione per un periodo di circa 3 mesi, durante i quali le iniezioni (in totale (25-30-35) si praticavano ogni tre o quattro giorni.

Per le esperienze sui sifilitici ho apportato a questo metodo di cura una interessante e necessaria modificazione. È noto che per guarire da una infezione luetica occorrono tanto lo iodio che il mercurio, anzi questo più di quello; da qui la necessità in tali casi di praticare la cura mista. A tale scopo ho fatto preparare la soluzione oleosa di iodio avanti detta coll'aggiunta anche di bioduro di mercurio, in modo tale che ogni cm.^{3} di veicolo contenesse 1 cgm. di bioduro di mercurio e 5 cgm. di iodio metallico. Anche in questo caso le iniezioni, mediante una comune siringa Pravatz, venivano praticate nelle masse muscolari della regione delle natiche, e ad esse si faceva seguire un massaggio alquanto prolungato. D'altra parte le infezioni sifilitiche, al contrario delle forme tubercolari hanno bisogno di dosi generose di iodio per essere vinte; ed in conseguenza io in tali forme oltre la soluzione oleosa anzidetta al 5 °/₀ ho voluto adoperare anche quella già nota di monocloruro di iodio pure oleosa, però al 10 °/₀, a cui ho fatto aggiungere il bioduro di mercurio all'1 °/₀.

Tale soluzione è perfettamente incolora e limpida; e trattandosi di infezioni sifilitiche (a differenza delle tubercolari) lo iodio somministrato anche sotto tale forma è sempre giovevolissimo.

Diffatti io con tali soluzioni ho praticato le ricerche su tre sifilitici (due dei quali abbastanza gravi e con interessamento del sistema nervoso centrale) con una media di 30-35 iniezioni e con esito veramente buono, ciò che del resto era facile prevedere.

Si potrebbe osservare che i casi clinici da me studiati (in complesso 7) sono troppo pochi per trarne conclusioni decisive.

Ma d'altra parte conviene notare come io con queste ricerche sperimentali e cliniche mi sono proposto di studiare soltanto *il metodo di cura* giacchè il principio su cui esso è fondato non ha bisogno di dimostrazioni; essendo noto come nel primo gruppo dei miei malati, lo iodio allo stato metallico ed in piccole dosi, e nel secondo gruppo lo iodio ed il mercurio in dosi generose siano per consenso universale i migliori rimedi.

Pertanto possiamo affermare che i pazienti (piccoli o grandi) tollerano benissimo questo metodo di cura, che non ne ricevono danni o disturbi apprezzabili, ed invece i vantaggi sono certi ed a breve scadenza. Per conseguenza noi con tale formula veniamo a possedere un mezzo di facile introduzione dello iodio nell'organismo per via ipodermica (ciò che è possibile fare in tutti i casi), tanto a dosi piccole che elevate, e per giunta senza gli inconvenienti della soluzione iodo-iodurata. Ciò è di grandissima utilità pratica, in particolar modo pei pediatri, i quali così non saranno costretti a lottare con tante difficoltà per fare una cura iodica sottocutanea sui bambini; anche tenuto conto che con tale mezzo lo iodio rimane nell'organismo per molti e molti giorni, per cui non vi è necessità di ripetere tanto spesso l'iniezione.

Che se poi veniamo a considerare tale trattamento sui sifilitici, anche qui i vantaggi sono abbastanza evidenti Difatti la cura comune della sifilide consiste nella somministrazione di ioduro di potassio e di mercurio (frizioni di pomata mercuriale, pillole, iniezioni di sublimato corrosivo e di calomelano). Ma è certo che, chi vuole curarsi bene e seriamente la lues, oggigiorno, oltre lo ioduro di potassio per bocca, si fa somministrare il mercurio per iniezioni (sublimato-calomelano) Per altro conviene riconoscere che in pratica queste iniezioni di preparati mercuriali presentano i loro inconvenienti tutt'altro che lievi, e Fournier, in una lezione sulle iniezioni di calomelano, li ha magistralmente riferiti. Secondo l'illustre patologo francese, gli inconvenienti ed i pericoli sarebbero i seguenti: 1° la stomatite; 2° i fenomeni di intossicazione; 3° gli accidenti di reazione locale; 4° il dolore. I primi sono abbastanza rari e facilmente evita-

bili, gli altri invece sono comunissimi. Quelli riferentisi agli accidenti di reazione locale sono di tre ordini: tumefazione delle natiche (che è il fatto che avviene sempre, dura 2-3 giorni, ed è il più benigno e quasi trascurabile); noduli (tumoretto duro, di grandezza varia, doloroso, che si presenta in due terzi dei casi e che impiega il minimo due mesi per scomparire); ascessi (molto rari e rappresentano la complicazione più grave). Il dolore poi si ha quasi sempre, in alcuni soggetti più o meno intenso; si avverte il giorno dopo l'iniezione, eppoi dura vario tempo, talora assai forte, e che insieme ai noduli provoca disturbi nel sedere, nello stare sdraiato, nel flettere le gambe, ecc. Questo in breve quello che pensa Fournier delle iniezioni di calomelano.

Invece tutto ciò non si verificherebbe colle iniezioni oleose di iodio e bioduro di mercurio: tutt'al più il primo, il più benigno e quasi trascurabile degli accidenti di reazione locale, cioè la leggera tumefazione della parte, tumefazione però circoscritta, e che scompare dopo 3-4, al massimo 5 giorni. Non ho riscontrato mai i veri noduli descritti da Fournier, e tanto meno gli ascessi; cosa del resto facile a comprendersi se si rifletta che la soluzione oleosa di iodio e bioduro di mercurio è un antisettico non indifferente, e quindi nessun pericolo, se la pelle è stata prima bene pulita.

Anche il dolore nei nostri malati sifilitici è stato abbastanza leggero: esso è immediato all'iniezione, non mai si verifica in grado elevato, per lo più scompare presto, specialmente dietro il massaggio, in generale non si presenta più in seguito (almeno che non si tratti di individui neuroastenici), e solo può rimanere un poco indolenzita la parte alla pressione fino a tanto che non si è riassorbita la tumefazione che segue all'iniezione e che naturalmente è maggiore quando si inietta la soluzione contenente il preparato mercuriale.

A tutto questo aggiungasi che col nostro metodo noi facciamo contemporaneamente una cura mista assai generosa (iodo-mercuriale), con vantaggio di tutti e specialmente di quelli che non possono prendere ioduro per bocca.

CONCLUSIONI.

Dalle ricerche sperimentali colla nostra soluzione oleosa di iodio puro risulta che:

1. Le iniezioni intramuscolari sono da preferirsi alle sottocutanee.

2. Esse anche con dosi elevate producono fenomeni di reazione locale soltanto passeggeri, e relativamente minimi, a differenza della soluzione acquosa iodo iodurata.

3. Gli effetti generali, se la dose è molto elevata, si esplicano, durante un periodo di tempo più o meno lungo, quasi esclusivamente nel respiro e nel peso (diminuzione notevole).

4. La quantità di iodio che si può introdurre colla soluzione oleosa è grande: (la dose minima mortale per un chilogrammo di coniglio è tra 40-45 centgm.).

5. La eliminazione dello iodio per le urine comincia in genere dopo 45 minuti e dura 8-10-15-20 e più giorni a seconda della quantità inoculatasi, senza provocare disturbi della funzione renale e quel che più interessa attraversando il rene sotto forma di composto organico (con la soluzione iodo-iodurata avviene tutto il contrario).

6. L'assorbimento, e quindi l'utilizzazione da parte dell'organismo del medicamento introdotto sotto forma oleosa, si compie gradatamente: (difatti la eliminazione per le urine avviene in modo omogeneo ed uniforme, a differenza di quello che accade con la soluzione iodo-iodurata, in cui l'eliminazione è rapida e tumultuosa).

7. La quantità di iodio, che si ritrova nelle orine totali del coniglio dopo una soluzione oleosa, rappresenta in complesso poco più della decima parte di quella iniettata.

8. Lo iodio inoculato (soluzione oleosa), cessata la eliminazione per le urine, non si rinviene più nemmeno negli organi interni esaminati e invece si trova abbondante nei muscoli, anche dopo trascorsi altri giorni.

9. L'animale, dopo una prima iniezione di iodio piuttosto abbondante, ma

non mortale, rimane iodizzato per più di mezzo mese: da qui la regola ed il vantaggio di ripetere le inoculazioni a lunghi intervalli.

10. In via generale, pel modo di comportarsi nell'organismo, si deve preferire la soluzione oleosa diretta di iodio semplice a quella di monocloruro di iodio.

***

Le conclusioni che si possono trarre dalle ricerche cliniche sono le seguenti:

1. Le iniezioni intra-muscolari oleose **di iodio puro** al 5 per cento sono molto bene tollerate dai bambini e dagli adulti.
2. I fenomeni di reazione locale sono leggeri e sempre trascurabili.
3. Non si produce un vero dolore, come per le comuni iniezioni di iodio o di ioduri, soltanto nel momento dell'inoculazione dei 5 centgm. di iodio un leggero senso di bruciore, assai passeggero e che talune volte manca affatto.
4. Disturbi generali non si sono mai verificati: il peso del corpo è sempre aumentato.
5. Allo stesso modo si comportano nei sifilitici **le due varietà** di soluzioni oleose di iodio **con bioduro di mercurio**.
6. La regione delle natiche, iniettata anche ripetutamente, dopo alcuni giorni non presenta più tracce delle pregresse inoculazioni.
7. Lo iodio sotto questa forma rappresenta un buon mezzo di cura sempre attuabile e senza alcun inconveniente, tanto nella tubercolosi che nella sifilide (in specie insieme al mercurio).
8. Esso per altro deve essere riservato in quelle malattie in cui vi sia bisogno di iodio metallico, in alcune forme di infezione sifilitica, ed in individui, che non potrebbero in altro modo introdurre i preparati iodici nell'organismo.

Roma, maggio 1901.

N.B. — Il presente lavoro era già in tipografia quando è venuto a mia cognizione (Repertoire de Pharmacie, giugno 1901) che Lafay ha comunicato negli ultimi di maggio 1901 alla Società francese di dermatologia e sifilografia di avere preparato un olio iodato ed inoltre un olio contenente anche mercurio.

LAVORI CITATI

E CHE PIÙ DIRETTAMENTE RIGUARDANO L'ARGOMENTO.

BÖHM. — *Beiträge zur Pharmak. des Jod.* Archiv. f. Path. und Pharm., Bd. V.

CORONEDI E MARCHETTI. — Atti dell'Accademia medico-fisica fiorentina, novembre 1896 - luglio 1897 - aprile 1898.

IDEM. — Annali di chimica e farmacologia, ottobre 1896.

WINTERNITZ. — *Ueber das Verhalten von Jodfetten im Organismus und deren therapeutische Verwendung.* Deutch. Med. Woch., n. 23, 1897.

IDEM. — *Findet ein unmittelbarer Uebergang von Nahrungsfetten in die Milch statt?* Deutsch. Med. Woch., n. 30, 1897.

IDEM. — *Ueber Jodfette und ihr Verhalten im Organismus, ecc.* Zeitsch. f. physiol. Chemie, Bd. XXIV, H. 5, 1898.

CORONEDI E MARCHETTI. — *Sul valore fisiologico e terapeutico degli olii grassi iodati, ecc.* Firenze, 1898.

TERRILE. — *Sull'eliminazione dello iodio nell'organismo.* La clinica medica italiana, 1900.

SPOLVERINI. — *Le iniezioni endovenose di iodio metallico.* Arch. Med. del Policlinico, vol. VII, 1900, e vol. VIII, 1901.

LAFAY. — Repertoire de Pharmacie, 1901.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*
(48)

Anno IX. Roma, aprile 1902 Vol. IX-M. (fasc. 5).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di clinica medica della R. Università di Roma

diretto dal prof. G. Baccelli

Ulteriore contributo allo studio dei disturbi nervosi e delle nevriti malariche, con particolare riguardo alla loro patogenesi

Ricerche del prof. dott. FERRUCCIO SCHUPFER

docente di neuropatologia e di patologia medica. Aiuto di clinica.

(*Continuazione e fine, vedi fasc.* 4).

Prima di discutere la patogenesi di questi disturbi nervosi è necessario che premettiamo i reperti necroscopici dei casi in cui la malattia finì colla morte degli infermi. Fra essi noi non terremo conto nè del caso del Marinesco, nè di quello del Dana e Schlapp, perchè, come già si disse, in essi si trattava di vecchi ateromasici, in cui è dubbio se la malaria sia stata veramente la causa di quei rammollimenti e di quelle emorragie che si riscontrarono poi all'autopsia. I casi, che possono venir utilizzati da noi, sono quelli del Marchiafava, del Chiarini, del Sacquépée e Dopter, dello Jajardo e Canto, e dello Spiller. Nel caso mortale del Triantaphyllidès la sezione non fu praticata.

Nel suo caso di perniciosa con sintomi bulbari il Marchiafava rinvenne: iperemia del cervello e melanosi della sostanza grigia del ponte e del midollo allungato. All'esame microscopico si trovarono i vasellini del cervello ripieni di globuli rossi parassitiferi; e nel midollo allungato e nel ponte, nei nuclei del VII, X e XII paio di nervi cranici, la rete capillare in alcuni punti varicosa, era

ripiena di emazie contenenti parassiti Delle cellule di detti nuclei alcune erano normali, altre avevano nucleo vescicoloso, e nucleolo che non si colorava in modo normale; altre, ma scarse, erano convertite in zolle scolorate Nei capillari gli endoteli erano turgidi, degenerati, melaniferi.

Il Chiarini, nel suo caso di amaurosi, paralisi dei quattro arti, con paresi del facciale inferiore di sinistra, disartria, analgesia negli arti inferiori e nei tre quarti inferiori del tronco, paralisi della vescica e del retto, deviazione coniugata degli occhi e della testa, stupore e coma, trovò: la sostanza grigia cerebrale ricca di sangue, la sostanza bianca iperemica. Nulla di notevole nei ventricoli laterali, nel terzo ventricolo, nei nuclei della base, nel ponte, nel bulbo, nel midollo spinale. All'esame microscopico, colla colorazione alla Nissl, non si rinvennero alterazioni apparenti nelle cellule della corteccia cerebrale, in cui i capillari distesi e pieni di sangue presentavano un discreto numero di globuli rossi contenenti parassiti estivo-autunnali con blocchetto centrale, e rari parassiti in sporulazione. Il midollo spinale ed il tronco del cervello, trattati alla Weigert-Pal, non presentarono degenerazioni. Colla colorazione alla Nissl si ebbe anche apparente integrità delle cellule delle corna anteriori e posteriori del midollo spinale, nella sostanza grigia del quale i capillari erano pieni di sangue, distesi e contenevano scarsi globuli rossi parassitiferi. L'esame dei nervi periferici e del cervelletto non fu fatto. Nel nervo ottico si rinvenne infiltrazione parvicellulare delle guaine piale, aracnoidea e durale. Lo spazio intervaginale appariva leggermente disteso, ed i sepimenti, che la guaina piale manda fra i fascetti di fibre del nervo ottico, mostravano anch'essi una infiltrazione parvicellulare abbastanza grave, che andava aumentando a misura che ci si avvicinava al punto in cui il nervo ottico entra nel globo oculare. La papilla ottica era sporgente, con striatura fibrillare raggiata più accentuata che normalmente, ed infiltrazione parvicellulare di tutto il tessuto papillare, infiltrazione che continuava nella porzione di retina vicina alla papilla, ed era visibile specialmente nello strato di fibre dell'ottico. I grossi capillari retinici erano distesi e ripieni di sangue, i globuli rossi però erano tutti senza parassiti, nè vi erano leucociti pigmentiferi. La coroide era gravemente congesta, i grossi vasi venosi enormemente distesi, in quelli di medio calibro si notava stasi leucocitaria, e fagociti melaniferi; mancavano però i parassiti malarici.

Nel caso del Sacquépée e Dopter, che in vita aveva presentato il quadro della polinevrite, alla sezione nei due cubitali e nei due sciatici poplitei esterni si trovò una frammentazione della mielina in fine gocce, con stato varicoso moniliforme. Questo stadio era molto avanzato, chè i rigonfiamenti moniliformi lasciavano tra loro dei *lunghi* spazi in cui la guaina dello Schwann era accasciata, vuota, o non conteneva che impercettibili goccioline di mielina appena colorate dall'acido osmico. Il cilindrasse era dovunque scomparso. Molte fibre erano ridotte a vuote guaine disseminate di nuclei ovalari, ben colorati dalla tionina. Non esisteva più neanche una fibra sana. Il cervello ed il midollo spinale non furono esaminati. In conclusione in questo caso si trovarono alterazioni parenchimatose dei nervi, col solito tipo della degenerazione walleriana,

ed alterazioni simili dimostrarono anche il Jajardo ed il Canto nel loro caso di polinevrite malarica.

Nel caso dello Spiller, che per vari anni aveva presentato sintomi di sclerosi a placche e che morì di perniciosa, alla sezione si trovarono emorragie recenti nella capsula interna di sinistra, nel lobulo paracentrale ed in altre parti del cervello; ed i capillari cerebrali erano pieni di globuli rossi contenenti parassiti estivo-autunnali. Esisteva poi una sclerosi (?) e degenerazione leggera del fascio piramidale incrociato, che, attraverso al pes pedunculi, si seguiva fino alla capsula interna. Le cellule della corteccia cerebrale, e quelle delle corna anteriori del midollo spinale, colorate col carminio ammoniacale, non presentarono alterazioni di sorta. La colorazione alla Nissl non fu fatta. Vi erano poi forti aderenze della dura al lobo destro del cervelletto, nel verme del quale lo Spiller dice di aver trovato numerose forme bacillari, che non si rinvennero in altre parti del cervello. Non esistevano alterazioni sifilitiche di sorta. I nervi periferici non furono esaminati e così pure non fu fatto l'esame microscopico del cervelletto. Se si ammette la natura malarica di questo caso, ne viene come conseguenza che una infezione malarica che si associa a sintomi di poliencefalite, anche se lasciata senza cura per 8-9 anni, non provoca nè negli emisferi cerebrali, nè nel tronco alterazioni di sclerosi disseminata (1).

Le ipotesi che furono emesse per spiegare tanto le alterazioni anatomiche quanto i sintomi clinici sono varie.

Il Kahler ed il Pick nei casi con rapida guarigione ammisero uno stadio che precede la mielite; essi rifiutano l'ipotesi di emorragie, perchè queste mancavano in altri organi, e, nei casi con paralisi transitorie o atassia, pensano a disturbi di nutrizione, e consecutivamente di funzionalità, di alcune parti del sistema nervoso. Nei casi in cui i sintomi si manifestano nella convalescenza, ammettono che i germi rimangano nel sistema nervoso e vi vegetino solo quando le condizioni della vita divengono migliori, o durante malattie intercorrenti. Essi però basano queste loro conclusioni sull'ipotesi che le paralisi e le atassie malariche siano anche dal lato anatomo-patologico identiche a quelle che si hanno nelle altre malattie infettive, il che, a quanto pare, non è esatto.

Il Marchiafava ed il Celli rilevarono l'importanza delle emorragie puntiformi, che in alcuni casi gremiscono la sostanza bianca del cervello, per spiegare le paralisi cerebrali che non risolvono prontamente.

Il Marchiafava poi, esaminando il reperto anatomo-patologico del suo caso di perniciosa bulbare, ammise in esso un rallentamento di circolazione ed anche una vera stasi determinata dai globuli rossi parassitiferi, e riguardò le alterazioni delle cellule dei nuclei bulbari come prodotte da questa stasi sanguigna.

---

(1) A qualcuno potrebbe sembrare che qui dovesse trovar posto anche il caso di policlonia recentemente pubblicato dal prof. Patella (*Il Policlinico*, Vol. VIII. M. 1901). Chi però consideri l'età del paziente e la natura delle lesioni cerebrali, con tanta competenza illustrate dal Patella, comprenderà come noi volentieri conveniamo nell'opinione di questo autore, che cioè l'infezione malarica abbia solamente affrettato la estrinsecazione dei focolari desintegrativi in una corteccia cerebrale le cui arteriole erano tanto avariate da lunga data.

Il Bastianelli e Bignami, nel loro caso di sintomi bulbo-cerebellari, pensano anch'essi ad alterazioni circolatorie nel cervello e nel bulbo; e nell'altro caso di sindrome del Dubini, verificatasi durante un accesso pernicioso, i detti AA. ammisero una speciale localizzazione cerebrale dei parassiti malarici e lesioni anatomiche che ne sono la conseguenza, specialmente emorragie puntiformi multiple disseminate in tutta la sostanza bianca degli emisferi, o prevalenti in alcune regioni e specialmente sotto la corteccia cerebrale ed intorno ai gangli basali.

Altri autori, fondandosi specialmente sulle ricerche che il Queirolo fece sulla tossicità del sudore dei malarici febbricitanti, e su quelle del Roque e Lemoine e del Pensuti sulla tossicità delle urine dei malarici innanzi e dopo l'accesso febbrile, ammisero una teoria tossica analoga a quella invocata, per spiegare i disturbi nervosi in altre malattie infettive.

Altri, come il Bardellini, ammettono una teoria mista meccanico-tossica; ossia spiegano alcuni fenomeni colla teoria meccanica, altri con quella tossica, altri con ambedue insieme.

Il Sacquépée ed il Dopter sostengono che le *nevriti* malariche sono date da tossine; ma che le nevriti ad inizio apoplettiforme, e quelle che si svolgono durante gli accessi comatosi, sono dovute ad una congestione estremamente viva, ed a focolari emorragici poco estesi, ma molto numerosi, nell'interno dei tronchi nervosi. Non escludono però che questi due momenti si possano associare nello stesso individuo. Qui però noi facciamo subito osservare che i detti autori basano la teoria delle emorragie sul reperto necroscopico del caso dell'Eichhorst, il quale, come si disse, non appartiene certamente alla malaria.

Il Chiarini nel suo malato di sindrome del Dubini ammette una intossicazione grave, dovuta forse in parte alle condizioni individuali dell'infermo; però non dice, ed esaminando la storia non si comprende, quali potessero essere queste condizioni individuali. Nel caso poi di cui praticò l'autopsia, il Chiarini cerca la spiegazione dell'amaurosi, più che nella stasi globulare e fagocitaria, nella forte compressione che la infiltrazione leucocitaria del nervo ottivo e delle sue guaine doveva esercitare sopra le fibre del nervo ottico. Si tratterebbe, secondo lui, di un'azione tossica del parassita malarico, il quale per le condizioni sfavorevoli dell'infermo (epilessia, eredità nervosa ed alcoolismo) avrebbe prodotto a carico del nervo ottico un grave processo infiammatorio. A queste condizioni individuali favorevoli, a questa mancanza di resistenza del sistema nervoso si dovrebbe anche il resto della sindrome, attribuibile, secondo lui, ad alterazioni di origine tossica dei centri nervosi, non rilevabili però coi nostri mezzi di investigazione.

Lo Spiller nel suo caso di malaria con sintomi di poliencefalite mette in relazione l'emiparesi destra sofferta qualche anno prima, con la degenerazione leggera delle vie piramidali, di cui non trovò la ragione, ma che egli suppone consecutiva a pregresse emorragie della capsula interna. All'autopsia non trovò invece la spiegazione nè della transitoria emiparesi sinistra, nè dell'atassia, nè del tremore intenzionale, prevalenti, anzi quasi esclusivamente, limitati al lato sinistro, nè dei disturbi della loquela. Lo Spiller, per spiegare questa emiparesi sinistra, ammette siano esistite delle emorragie all'infuori del tratto motorio, o

tanto lievi, da non dare degenerazioni secondarie. Egli ritiene che i parassiti malarici si siano nel suo caso localizzati nel cervello, e quivi, irritando i centri nervosi, abbiano prodotto il tremore che si manifestava nelle gambe sotto forma di atassia, nelle braccia sotto forma di tremore intenzionale, nella favella sotto forma di scandimento della parola, nei muscoli oculari sotto forma di nistagmo. Per spiegare poi il fatto che il tremore era evidente quasi esclusivamente da un lato. egli suppone che la sclerosi delle vie piramidali possa aver controbilanciata l'irritazione corticale prodotta dai parassiti, in quanto che l'eccessiva azione svoltasi nei centri nervosi veniva smorzata dalla degenerazione di alcune delle fibre motrici. Analogamente il Sinkler, in un caso di sclerosi disseminata con forte tremore intenzionale bilaterale, avrebbe visto in seguito ad un'emiparesi scomparire completamente il tremore dal lato paralizzato, ed il Mannaberg in un malarico con paralisi del lato destro, consecutiva ad una lesione del ponte, vide che, durante il brivido febbrile, il tremore era localizzato solo al lato sinistro.

La teoria più accettata è però ancor oggi quella del Marchiafava e Bignami, e per conseguenza riteniamo opportuno di esporla un po' diffusamente, traendo le notizie dalle successive memorie dei detti autori.

Secondo loro i globuli rossi infetti perderebbero la loro elasticità, la loro superficie si farebbe irregolare, perciò presenterebbero maggior resistenza alla circolazione, si accumulerebbero alla periferia della circolazione venosa, e con difficoltà e lentezza attraverserebbero il territorio capillare, nel quale molti endoteli tumefatti, ed in istato di degenerazione grassa, aumenterebbero la lentezza della corrente. Le alterazioni endoteliali si avrebbero generalmente negli endoteli pigmentati; ma talora anche in quelli privi di pigmento, e negli endoteli, oltre al pigmento, si potrebbero vedere anche parassiti e numerose spore.

In casi in cui abbonda la sporulazione, si potrebbero trovare anche accumuli di spore e di masse di pigmento che quasi occludono il lume vasale; ma queste trombosi si presentano solo eccezionalmente nel sistema nervoso. La circolazione lenta dei corpuscoli rossi alterati nei capillari cerebrali, e la loro incapacità ad assumere ossigeno, od a prenderlo nelle proporzioni normali, sarebbe la causa di alterazioni funzionali, o nutritive del sistema nervoso. Le alterazioni regressive nelle cellule nervose del cervello, delle *crura cerebri*, ecc., spiegherebbero i fenomeni cerebrali, bulbari, ecc. Avvenuta la sporulazione del parassita, una volta staccate le spore, i globuli rossi si disintegrerebbero, e lascerebbero libero il passaggio a nuovi corpuscoli rossi carichi di ossigeno. In tal modo diminuirebbero, o cesserebbero gradatamente, i sintomi cerebrali, e specialmente il coma. In alcuni casi però i sintomi persistono nonostante la diminuzione e la scomparsa dei parassiti dai capillari cerebrali, e ciò sarebbe dovuto, secondo essi, alle delicate alterazioni delle cellule nervose e degli endoteli in cui avviene la *restitutio* gradatamente, a mano a mano che ritorna normale il metabolismo, e che si ricostituisce il sangue.

I casi in cui i sintomi rimasero stazionari per varî mesi sarebbero dovuti, o ad alterazioni più persistenti degli elementi nervosi, o ad emorragie puntiformi limitate alle crura cerebri, alla capsula interna, ai gangli basali, al midollo allun-

gato, od al cervelletto. Anche i sintomi, che compaiono dopo l'infezione, sarebbero dovuti al disturbo di nutrizione delle cellule, avvenuto durante l'attacco febbrile.

Per le nevriti essi però propendono per una teoria tossica che non escludono in modo assoluto, sebbene la ritengano superflua, per spiegare i fenomeni cerebro-spinali. Per esempio la rapidità con cui i detti fenomeni si ripetono in due attacchi successivi, scomparendo nell'intervallo, si spiega bene, secondo loro, coi disturbi circolatorii, ma difficilmente colla tossiemia.

Discutiamo brevemente queste varie teorie. Lo Spiller spiega i fatti paretici con emorragie puntiformi, ed i fatti atassici colla irritazione prodotta nel cervello dai parassiti malarici. Delle emorragie puntiformi discuteremo in seguito; alla ipotesi però di una irritazione della corteccia determinata dai parassiti malarici a noi pare manchi la parte essenziale, ossia la spiegazione del modo con cui questi parassiti arriverebbero, stando entro i capillari sanguigni, ad irritare i centri nervosi; senza contare che la persistenza dei fenomeni, che in molti casi si osservò dopo che i parassiti erano scomparsi dal sangue, è assolutamente contraria all'idea che per avere l'atassia sia necessaria proprio la presenza del parassita nei capillari cerebrali.

Più accettabile è certamente la teoria delle emorragie puntiformi, però neanche essa spiega tutti i casi. Chiunque abbia osservato il numero veramente straordinario di emorragie puntiformi che si riscontra in casi di perniciosa, non vorrà dubitare che, se in quei casi l'individuo fosse guarito, i sintomi nervosi non sarebbero mancati. Il Marchiafava, il Bignami ed altri segnalarono già la loro presenza nella sostanza bianca degli emisferi, nella capsula interna, nelle crura cerebri, ecc., ed anche nel caso dello Spiller esistevano emorragie nella capsula interna. Che esse però possano anche localizzarsi quasi esclusivamente nella sostanza grigia del cervelletto, è dimostrato dal caso seguente, che riportiamo tanto più volentieri, in quanto noi appunto abbiamo molto insistito sulla frequenza dei sintomi cerebellari in questi malarici nervosi.

Osservazione V. — M. P., d'anni 15, da Casalmonferrato, fu mandato in casa di correzione a Tivoli, da dove fuggì. Ripreso a Roma fu rinchiuso a Santa Sabina, vi fu tenuto per 12 giorni a pane ed acqua, per cui deperì moltissimo. Avendo poi cominciato a febbricitare, fu mandato al carcere di Regina Coeli; da dove, dopo due giorni, fu trasferito all'ospedale di Spirito. Non si sa se sia stato curato

14 settembre, 4 pom., apiressia. Il ragazzo è pallidissimo e magro, con lingua impatinata e secca, senso di sete, pupilla destra midriatica, sinistra miotica, però ambedue ben reagenti. Esame del sangue positivo per la malaria (forme estivo autunnali). Si iniettano gm. 2 di chinino.

15 settembre, ore 6 ant. 38.3; 12 meridiane 38.3. L'infermo si lamenta continuamente; ha milza grande, *ventre avvallato*, *nuca rigida*, *carpologia*, *iperestesia*, tanto che tende sempre a coprirsi se viene scoperto, anisocoria. All'esame del sangue si notano pochi globuli rossi nucleati, molti leucociti pigmentati mononucleati, con le solite granulazioni splendenti, e grossi ammassi di pigmento nero e rugginoso. Scarsissime semilune ed anche apigmentifere. Si inietta un grammo e mezzo di chinino, e si fanno anche iniezioni eccitanti.

Nelle ore pomeridiane lo stato continua invariato.

16 settembre. Temp. 38. Polso 106. Orina senza albumina, limpida. È incosciente. Da 36 ore non ha defecato. Alle 8 ant. muore.

Autopsia. — Scarsa melanosi del cervello, il quale è pallidissimo, e presenta *poche* emorragie puntiformi nella sostanza *bianca* dei lobi frontali. Il cervelletto invece è *gremito* di emorragie puntiformi, nessuna delle quali si trova nella sostanza bianca: ma tutte nella *grigia*. Negli altri organi il solito reperto delle perniciose.

All'esame microscopico si rinvengono nel cervello scarsi corpi con pigmento centrale, scarse semilune, discreto numero di leucociti pigmentati. Lo stesso reperto si ha nel cervelletto, dove però i parassiti sono un po' più numerosi. Negli altri organi nulla di notevole, all'infuori del solito accumulo di semilune nel midollo osseo.

Chiunque consideri come in questo caso la sostanza grigia del cervelletto fosse veramente gremita di emorragie, non dubiterà punto che, se questo infermo fosse guarito, avrebbe presentato una classica sindrome cerebellare, la quale non sarebbe certamente guarita tanto rapidamente.

Però le emorragie puntiformi non si trovano in tutti i casi; ed infatti esse mancarono nel caso di perniciosa bulbare del Marchiafava, ed in quello del Chiarini. Inoltre con questa teoria non si può spiegare la transitorietà dei fenomeni paralitici, che nei casi di sindrome bulbare del De Francesco, di emiplegia del Marchiafava, ecc., fu veramente straordinaria; nè il modo lento e progressivo con cui talora si svolgono queste sindromi, specialmente durante l'apiressia. Si noti poi anche che nei nervi periferici fu spesso riscontrata una vera nevrite, e d'altronde la poca predominanza dei disturbi della sensibilità e dei fenomeni dolorifici, e la frequente mancanza di subitaneità nei fenomeni, male si conciliano coll'idea di emorragie puntiformi, avvenute nei tronchi nervosi. Infine, la presenza di emorragie puntiformi non esclude che vi possano esser in giuoco altri fattori, perchè anche nelle paralisi postdifteriche, ecc., si riscontrano facilmente emorragie, eppure esse non rappresentano il fattore principale dei disturbi nervosi dei difterici.

Certamente alcuni casi di sindromi nervose malariche trovano la loro spiegazione, od esclusivamente, od almeno parzialmente in emorragie puntiformi della sostanza cerebrale o cerebellare; e forse ad emorragie meningee è dovuta p. es. la dolorabilità della nuca, osservata in qualcuno di questi infermi (p. es. nella osservazione III della nostra precedente memoria); *ma con esse non si spiegano tutti i casi*; senza contare che rimane sempre a stabilire quali sono i fattori che possono determinare le emorragie.

Naturalmente qui parliamo sempre di emorragie in relazione colla malaria: accenniamo solo di volo che, quando si tratta di arteriosclerotici, l'accesso malarico può dar origine alla rottura di aneurismi miliarici, e tale p. es. pare sia stata la genesi dell'emiplegia nel caso del Marinesco.

Ma anche alla teoria del rallentamento della circolazione nei capillari cerebrali si possono fare varie obbiezioni:

1. Le sindromi malariche da lesioni centrali recidivano solo eccezionalmente; mentre la recidiva o l'aggravamento durante gli accessi successivi è abbastanza frequente nelle nevriti, per le quali il Marchiafava ed il Bignami ammettono la teoria tossica. Ora, se tutto dipendesse da disturbi circolatori, essi, riproducendosi negli accessi successivi, dovrebbero far recidivare anche i

sintomi nervosi. Nei nostri infermi noi abbiamo assistito a varie recidive, che abbiamo lasciato decorrere senza terapia fino a che i sintomi generali si facevano minacciosi, e solo nel caso I della nostra precedente memoria abbiamo potuto notare, una volta la ricomparsa della paralisi della corda vocale, un'altra la comparsa di dolori folgoranti agli arti inferiori.

Ci si potrebbe opporre che nelle recidive si può, è vero, aver la ripetizione dei sintomi che accompagnarono l'infezione primitiva, ma che essi generalmente sono meno gravi, e che inoltre i sintomi perniciosi, specie quelli letali, sono relativamente più frequenti nell'autunno, e molto rari in inverno. Però noi a ciò obbiettiamo, che le sindromi malariche raramente si hanno alla prima infezione, che noi non abbiamo mai osservato una maggiore frequenza di esse in una data stagione, che nelle recidive delle febbri perniciose non è impossibile di avere la ripetizione della grave sindrome del primo accesso, chè gli stessi Marchiafava e Bignami videro la recidiva di una perniciosa algida avvenire due settimane dopo il primo attacco, che era stato curato colla chinina, e che infine, nella gran maggioranza dei casi suddetti, non si ebbe minor gravità dei sintomi nervosi, ma assenza assoluta dei medesimi.

2. Non vi è relazione fra la gravità dei fenomeni bulbari, cerebellari, ecc., e la gravità dei sintomi generali, quali coma, sopore, delirio, ecc. Ora, per quanto le ricerche del Golgi, del Marchiafava, del Bignami, del Dionisi e di altri abbiano posto in evidenza che la distribuzione del sangue e dei parassiti estivo-autunnali può esser varia nei diversi organi, pure a noi pare che, quando specialmente si tratta di sindromi, che non si possono localizzare solo in un punto determinato del sistema nervoso, una certa proporzionalità fra i sintomi generali e quelli nervosi non dovrebbe mancare. Si potrebbe ammettere che i parassiti malarici prediligessero la sede bulbo-cerebellare; ma, senza contare che ciò non risulta dalle ricerche fatte dal Bignami sulle perniciose, si avrebbe pur sempre il fatto che tale predilezione non dovrebbe mancare quando tutto il cervello è enormemente invaso dai parassiti. Per conseguenza le sindromi malariche dovrebbero essere più frequenti, di quel che non sono, nelle perniciose, soporose, comatose, deliranti, ecc.

3. I sintomi nervosi si osservarono anche in malarici con febbre modica, o apirettici, o quando i parassiti erano scomparsi dal sangue. Vero è che, come si disse, si potrebbe in tali casi pensare a forme di perniciose larvate; ma, per esempio nel caso del Kahler e Pick, i sintomi di sclerosi a placche si svolsero nell'apiressia, e cominciarono rapidamente a scomparire prima della somministrazione del chinino.

4. Sindromi analoghe a quelle malariche si hanno in altre malattie infettive, in cui certo la teoria meccanica-vascolare non è applicabile; ma in cui tutti ammettono l'azione di speciali tossine. A tale proposito un'osservazione importantissima è quella da noi pubblicata nel 1899, in cui, in seguito ad una perniciosa comatosa, si ebbe debolezza estrema, andatura cerebellare e disartria. Dopo una diecina di giorni gli altri disturbi scomparvero, mentre la disartria andò migliorando molto lentamente, ed ancora persisteva quando, una ven-

tina di giorni dopo, il malato fu preso da febbre tifoidea. Orbene, durante la defervescenza di questa, il disturbo della loquela era talmente aumentato da raggiungere il grado che aveva dopo l'accesso pernicioso, ed esso si presentò associato al quadro della paralisi ascendente del Landry. Ora, non è facile lo ammettere che le trombosi parassitarie colpiscano a preferenza proprio quei territori sanguigni che sono preferiti anche dalle tossine; senza contare che non solo le emorragie, ma anche le alterazioni vasali furono riscontrate anche in altre malattie ed interpretate come di natura tossica e non di natura trombotica.

5. Nella malaria esistono alterazioni delle cellule nervose, che male si differenziano da quelle che si hanno in altre infezioni. Così il Monti ed il Bignami in casi di perniciose comatose trovarono nel cervello una enorme invasione parassitaria, con alterazione delle pareti capillari, e nelle grandi e piccole cellule piramidali notarono talora una cromatolisi parziale o totale; in alcune poi l'alterazione era più grave, il protoplasma appariva rarefatto, con apparenza spongiosa e come disgregato in goccie. In tali cellule, nonostante le alterazioni protoplasmatiche, il nucleo presentava talora aspetto normale. Tali alterazioni cromatolitiche sono identiche a quelle che si trovano in infezioni ed intossicazioni varie, il che fa pensare che anche nella malaria abbiano un'origine simile.

6. Il Marchiafava nel caso di paralisi bulbare malarica trovò nelle cellule dei nuclei bulbari alterazioni più gravi che egli paragona a quelle necrotiche dei reni e del fegato per le quali ammette un'origine tossica. Anche il Bignami, oltre alle alterazioni cromatolitiche, dimostrò che nelle perniciose si possono trovare anche alterazioni più gravi nelle cellule della corteccia cerebrale. Egli infatti in alcune cellule piramidali trovò il nucleo alterato, mentre la membrana nucleare ed il nucleolo non erano visibili, e la cromatina nucleare, fortemente colorata, era divisa in masse piccole più o meno regolari, cosicchè in alcuni casi il nucleo aveva un aspetto simile al frutto della mora. In altri casi la membrana nucleare persisteva, e le piccole masse cromatiche erano raggruppate al centro, separate dalla membrana da una zona chiara. Più raramente si vedeva il nucleo pallido, a causa della scomparsa tanto della cromatina del nucleo, quanto del nucleolo. Molto raramente il nucleo era spostato alla periferia, o sporgeva su di essa. Il Bignami interpreta queste alterazioni come fenomeni di cariolisi, o cariorexi, o necrobiosi. Le alterazioni suddette erano irregolarmente sparse nella corteccia cerebrale, sebbene l'invasione parassitaria fosse totale, e non esistevano nelle cellule dei nuclei bulbari, sebbene i capillari bulbari fossero pieni di parassiti.

Ora questi due ultimi fatti a noi sembrano molto importanti: prima di tutto perchè nei perniciosi le dette alterazioni sembrano essere frequenti, mentre poi nella convalescenza i fenomeni di lesa corticalità delle zone rolandiche, ecc., sono estremamente rari; in secondo luogo perchè dimostrano che lo stesso disturbo circolatorio dei capillari di uno stesso cervello, in un punto si associa a lesioni delle cellule, in un altro no; in terzo luogo perchè dimostra che le cellule dei nuclei bulbari non sono alterabili più facilmente delle altre, mentre i disturbi bulbari sono tra i più frequenti ad osservarsi nei malarici.

Che se poi si volesse obbiettare che, nel caso del Marchiafava, le alterazioni cellulari dei nuclei bulbari erano evidentemente in relazione col disturbo di circolazione capillare, noi opporremmo che nel caso suddetto i sintomi bulbari si svilupparono in un tempo in cui il malato aveva febbri quotidiane non gravissime, e che per conseguenza, siccome all'autopsia si riscontrò ugualmente piena di globuli parassitiferi la rete bulbare e quella cerebrale, si può ritenere che, quando esordirono i fenomeni bulbari, il reperto anatomo-patologico sarebbe stato, almen per quel che riguarda le trombosi parassitarie, diverso da quello che fu qualche giorno dopo quando, sopraggiunto il coma, il malato morì.

Il Marchiafava ed il Bignami spiegano con le suddette alterazioni regressive delle cellule della corticalità cerebrale il coma, il sopore, il delirio, ecc.; noi però faremo osservare che nel caso del Chiarini, in cui il sopore e poi il coma erano durati tre giorni, alla sezione non si riscontrarono trombosi parassitarie, nè nel cervello, nè nel tronco dell'encefalo, nè nel midollo spinale, e ciò sebbene tale scarsità non possa attribuirsi alla somministrazione del chinino. Vero è che in questo caso non si trovarono, neanche colla colorazione alla Nissl, alterazioni nelle cellule della corteccia cerebrale; ma esse mancarono anche nel I dei casi di perniciosa comatosa illustrati dal Bignami, in cui pure la rete capillare era piena di globuli parassitiferi; e mancarono nel caso dello Spiller di perniciosa dissenterica, in cui i sintomi nervosi duravano da lungo tempo.

Queste considerazioni potrebbero anche fare ammettere che le alterazioni regressive delle cellule cerebrali, che si incontrano talora nei casi mortali, non rappresentino le alterazioni specifiche, che danno origine ai disturbi nervosi, come anche potrebbe darsi che esse, invece, ne rappresentassero il grado massimo, che si avrebbe solo quando alla lesione specifica si associasse il rallentamento della circolazione.

7. Data la simmetria nella distribuzione dei vasi cerebrali e bulbari, dovrebbero essere più frequenti di quel che non siano, le lesioni bilaterali, ed in generale le lesioni simmetriche.

8. Nel caso, di cui il Chiarini praticò l'autopsia, i disturbi nervosi non potevano certamente essere spiegati dalle trombosi parassitarie, chè i parassiti malarici si trovavano nell'asse cerebro-spinale in numero molto esiguo; e siccome durante la malattia non fu somministrato chinino, così si può escludere in modo assoluto che essi, durante la vita, vi si trovassero in quantità molto maggiore.

9. Il Pansini, in appoggio della teoria vascolare del Marchiafava, dice che i fenomeni nervosi sono così acuti e così strettamente legati al coma che non è possibile intenderli come prodotti da diverso meccanismo, e per spiegare la persistenza dei fenomeni cerebellari su quelli cerebrali fa osservare che la circolazione cerebellare non è così largamente anastomotica come quella della corteccia cerebrale, e come la sostanza bianca cerebellare sia meno vascolarizzata di quella cerebrale. Ma noi facciamo osservare come il legame fra i sintomi nervosi, il coma e l'accesso febbrile non sempre esista; e quanto alle particolari condizioni circolatorie del cervelletto, esse possono venire invocate anche in favore delle altre teorie.

10. Nelle ambliopie malariche il Chiarini dimostrò il reperto di una vera e propria nevrite ottica, ed alterazioni nevritiche furono dimostrate anche dal Sacquépée e dal Dopter, dal Jajardo e dal Canto nei loro casi. Ora per le nevriti malariche anche il Marchiafava ed il Bignami accettano la teoria tossica, e siccome varie volte, come per esempio nella osservazione I della nostra precedente memoria, esistevano contemporaneamente lesioni centrali e lesioni periferiche, così pare a noi strano di dovere applicare nello stesso individuo due teorie, una per spiegare le alterazioni del sistema nervoso centrale, l'altra per spiegare quelle dei nervi periferici. Vero è che il Pansini accenna alla possibilità che anche le nevriti dei malarici possano essere dovute ad emorragie, e cita a tale proposito il caso dell'Eichhorst; ma, come noi dimostrammo, esso non appartiene alla malaria; ed i reperti anatomici del Sacquépée e Dopter, del Jajardo e Canto e del Chiarini meglio di qualunque disquisizione accademica stanno a provare la forma anatomica di queste nevriti.

La esistenza di un potere tossico dei parassiti malarici non si può porre in dubbio, essendo, come fanno rilevare gli stessi Marchiafava e Bignami, desunta dalla febbre e da alcune gravi alterazioni regressive, trovate nel corpo dei morti per perniciosa. Le alterazioni regressive si hanno specialmente nei globuli rossi, che nelle febbri estivo-autunnali perdono la loro elasticità, e nelle estese necrosi dell'epitelio renale, specie nei tubuli contorti, le quali non possono essere spiegate dalle trombosi parassitarie perchè nelle infezioni perniciose si riscontrano pochissimi parassiti nei reni. Ma anche alcune necrosi talora estese del parenchima epatico provano la presenza di tossine malariche. Vero è che il Guarnieri interpretò anche queste come dovute ad occlusione di rami dell'arteria epatica, determinata dai parassiti e dai globuli sanguigni pigmentiferi; ma, se è vero che qualche volta la distribuzione della necrosi è a focolari regolari, ben limitati e quasi sempre circondati da parenchima epatico in condizioni quasi o del tutto normali, è pur vero che ulteriori ricerche dimostrarono che la chiusura dei capillari dell'arteria epatica può mancare, specie nelle necrosi estese, e quindi anche queste devono essere interpretate come lesioni tossiche.

Anche nella perniciosa colerica si ha trombosi parassitaria dei capillari della mucosa intestinale e gastrica, necrosi secondaria superficiale della mucosa ed enterite; mentre nelle forme comatose si trova solo una lieve melanosi dello stomaco e dell'intestino; ma ancora non è dimostrato con certezza che si tratti esclusivamente di necrosi anemiche, non essendo sempre facile distinguere la natura anemica della necrosi cellulare. Mentre infatti il Bignami dice simili alle necrosi anemiche le alterazioni da lui riscontrate nelle cellule cerebrali, il Marchiafava paragona, come già dicemmo, le alterazioni da lui trovate nelle cellule dei nuclei bulbari, alle alterazioni necrotiche del fegato e dei reni, dove a quanto pare si tratta di lesioni tossiche.

Un caso tipico per dimostrare che, almeno in certi casi, si ha a fare con una intossicazione, è quello di perniciosa comatosa con ittero illustrato dal Marchiafava e dal Bignami, e nel quale all'autopsia, oltre ad un fegato flaccido, itterico, che presentava estesa necrosi del suo epitelio, analoga a quella

che si ha nell'ittero grave, si trovò estesa degenerazione grassa del cuore, dei reni, ecc.

Un altro argomento per dimostrare la presenza di tossine nella malaria è quello fornito dall'emoglobinuria. Anzi a questo proposito ricordiamo come una delle opposizioni che si fa alla teoria tossica per spiegare i fenomeni nervosi, è che essa difficilmente spiegherebbe la rapidità con cui essi scompaiono e talora si ripetono; ma chi riflette come per esempio l'emoglobinuria che accompagna l'accesso malarico (non quella da chinino) possa avere lo stesso comportamento, e che per essa la teoria della oppilazione dei capillari non vale, comprenderà come questo fatto non ci autorizzi a respingere tale teoria. Nè maggior peso si può dare all'obbiezione che la teoria tossica non spiegherebbe i fenomeni post-accessuali, chè nelle paralisi post-difteriche si ha un comportamento analogo.

Data adunque l'esistenza di tossine malariche, e dato che a queste siano dovute le nevriti, nulla si oppone al pensiero che *oltre alle emorragie le tossine abbiano una parte rilevante nella produzione dei disordini nervosi in generale e che ne possano avere anche nel determinare le emorragie stesse.* Nè giova obbiettare che in tal caso le recidive dovrebbero esser più frequenti di quel che non siano, perchè nelle albuminurie e nelle nefriti malariche, che pur sono di natura tossica, noi abbiamo un comportamento analogo.

Le questioni, che a questo proposito si affacciano alla nostra mente, sono due: vedere cioè se le tossine sono veramente prodotte dal parassita malarico, e se esistono condizioni individuali speciali che favoriscano lo sviluppo di questi disturbi nervosi.

Si potrebbe anche pensare ad amebe dotate di proprietà speciali, o di maggior virulenza; ma la rarità delle recidive ce lo fa escludere. Anche la loro maggior frequenza nei climi tropicali nulla indica, poichè la malaria dei tropici è uguale alla nostra, sia clinicamente, sia per la forma dei parassiti estivo-autunnali, e la differenza si riferisce più alla gravità, e forse alla frequenza di alcune complicazioni, anzichè alla malattia stessa. In alcuni tropici infatti è frequentissima l'albuminuria, in altri l'insolazione od altre infezioni piretogene, in altre l'emoglobinuria, ecc.; e ad ognuno è noto l'effetto deleterio che il clima tropicale esercita sugli europei che in tali regioni arrivano.

Escludiamo anche che in tali casi si tratti di disposizione individuale ereditaria o di influenza dell'alcoolismo, della sifilide, ecc., sia perchè allora le recitive dovrebbero essere più frequenti, in quanto in esse tali condizioni non mutano; sia perchè, come abbiamo veduto, esse si presentano solo nella grande minoranza dei casi.

Non si tratta quindi di speciali amebe o di disposizione ereditaria; ma data la rarità con cui i fenomeni nervosi, nefritici, ecc., si ripetono nelle recidive, e la loro dissonanza col grado dell'infezione, viene anche il dubbio che, pur ammettendo l'esistenza di speciali tossine, esse non siano segregate in modo costante dai parassiti malarici, od almeno che non lo siano in modo proporzionale al loro numero, come anche potrebbe darsi che esistessero alcuni stati transitori, preesistenti o sviluppatisi durante l'infezione, ma suscettibili di miglioramento, i quali

nelle recidive più non esistessero, mentre prima erano stati capaci di esplicare la loro azione nella genesi dei disturbi nervosi; potrebbe cioè trattarsi di infezioni miste o di veleni non prodotti dal parassita stesso, ma provenienti piuttosto dal disfacimento dei globuli rossi e dei fagociti, dall'alterato metabolismo organico o da altre cause.

Discutiamo partitamente queste varie ipotesi.

Un fatto, che certamente colpisce, è l'anemia di tali infermi. Se si eccettua il caso di disartria del Bardellini, in cui lo stato di nutrizione era buono, ed il secondo del Sacquépée e Dopter, quello del Baumstark ed alcune delle nostre osservazioni, in una delle quali la quantità dell'emoglobina fu normale, nelle altre bene spesso troviamo fatta menzione di cachessia, di anemia, di dimagramento notevole, di denutrizione, ecc. Per conseguenza non si può escludere che, almeno come causa predisponente, l'anemia acuta o cronica debba in qualche modo entrar in giuoco Ma non potrebbe essa render da sola ragione dei sintomi nervosi dei nostri infermi?

Fin dal 1887 il Lichtheim richiamò l' attenzione su certi fenomeni nervosi che si osservano in alcune anemie gravi, e pubblicò due casi di anemia da botriocefalo, nel primo dei quali, cinque mesi prima della morte, si erano avuti dolori, tremore ed edema degli arti, e, tre mesi prima dell'esito letale, comparve notevole atassia degli arti inferiori, con diminuzione della forza muscolare, e parziali disturbi della sensibilità negli arti inferiori, con perdita del senso muscolare e debolezza del riflesso patellare. Nell'altro caso si ebbe edema, rigidità e debolezza degli arti inferiori, con senso d'intormentimento, andatura atassica, solo ad occhi chiusi, ma non ad occhi aperti, lieve atassia e diminuzione della forza muscolare anche negli arti superiori, sensibilità fortemente alterata in tutte le sue qualità; ma specialmente nel senso barico, ed in quello muscolare, abolizione dei riflessi rotulei. Successivamente il Minnich, il Noorden, l'Eisenlohr, il Bulloch, il Taylor, il Nonne, il Brash, il Rothmann, il Bastianelli, ecc., descrissero altri casi, in cui il quadro clinico, o era simile a quello dato dal Lichtheim, o consisteva in paralisi flaccide degli arti inferiori e superiori, con parestesie.

Vero è che in generale in questi casi, contrariamente a quanto suole avvenire nella malaria, il decorso fu graduale, i riflessi profondi erano aboliti, mancarono i disturbi della favella e l'atassia non fu a carattere cerebellare, ma questi non furono caratteri costanti, poichè talora lo sviluppo dei sintomi fu rapido, nel caso primo del Brash ed in quello del Rothmann i riflessi patellari erano esagerati, nell'osservazione XIV del Nonne si ebbero disturbi della favella e l'andatura talora era barcollante, con senso muscolare conservato. Giova però avvertire che in questi casi i sintomi nervosi precedettero di poco la morte dell'infermo, che non si ebbero mai miglioramenti nè guarigioni, e che all'autopsia si trovarono alterazioni più marcate nei cordoni posteriori, ma talora disseminate in tutto il midollo spinale, e diffuse anche alle radici posteriori ed ai nervi periferici. Talora poi vi era distruzione quasi completa delle cellule gangliari del midollo. Invece nei nostri malarici l'anemia spesso non fu gravissima, fre-

quentemente si ebbe la guarigione, e, mentre le degenerazioni del midollo spinale si riscontrano spesso anche in anemici, che in vita non presentarono fenomeni nervosi, invece nei nostri malarici esse mancarono, anche quando si ebbero sindromi nervose imponenti, come nei casi del Chiarini e dello Spiller.

Nell'anemia perniciosa, oltre che sintomi spinali, furono descritti anche stati di eccitazione maniaca, delirî, allucinazioni o stati apatici, ed il Müller, il Biermer, il Laache, il Nonne, ricordano casi nel cui decorso furono osservate paresi leggere di una metà della faccia, attacchi transitorî di emiplegia, parestesie varie, sintomi irritativi motorî di una metà del corpo, disturbi afasici, capogiri, debolezza della memoria, parola lenta, indistinta, abburattata. Però la spiegazione di questi sintomi non è chiara ed anche qui furono invocate le ischemie transitorie, le emorragie puntiformi e le tossine che certamente esistono nelle anemie perniciose, e che probabilmente traggono un' origine intestinale. Può darsi che alcuni sintomi dei malarici siano nella loro patogenesi analoghi a quelli surriferiti; ma è certo che da tale somiglianza la patogenesi non viene punto rischiarata.

Più importanti possono essere quei disturbi nervosi che avvengono in seguito ad anemie acute, sapendosi che in molte perniciose si ha una distruzione così rapida delle emazie, da potersi alla fine dell'accesso parlare veramente di anemia acuta. Ora, in seguito a perdite acute di sangue furono osservati disturbi della parola, simili a quelli dei bulbari, dei paralitici, o degli ubriachi, ed andatura barcollante, come pure fu descritta una nevrite ottica, la quale si palesa con tumefazione edematosa della papilla, tale da mentire la papilla da stasi. Ma v' ha di più: l'ambliopia e l'amaurosi si possono manifestare non al momento della emorragia; ma diversi giorni dopo, quando già comincia la *restitutio* del sangue, precisamente come nei malarici, in cui i disturbi nervosi possono avvenire dopo l'accesso malarico.

Però i disturbi da anemia grave durano in generale un tempo minore di quello osservato nei nostri casi, e si aggravano nella posizione verticale; mentre nei nostri infermi nè la posizione, nè la compressione che noi esercitammo sulle carotidi, allo scopo di aumentare l'ischemia del cervello, ebbero per effetto di aumentare alcuno dei sintomi.

Quanto poi alle ambliopie ed amaurosi tardive, alcuni ammettono che, in seguito all'anemia, si sia avuta una alterazione della parete dei vasi retinici, per cui, quando tornò la pressione sanguigna normale, si ebbero emorragie; mentre altri ammettono un processo nevritico retrobulbare, con proliferazione connettivale ed atrofia del nervo, che ha bisogno di un certo tempo prima di produrre diminuzione del potere visivo, ed altri ancora pensano all'azione di speciali tossine. Sicchè neanche lo studio dei sintomi nervosi delle anemie acute ci dà una spiegazione soddisfacente dei disturbi dei nostri infermi.

Un altro fatto che ci colpì fu la frequenza di disturbi gastro-intestinali, e specialmente della diarrea, che in alcuni casi accompagnò solo l'accesso febbrile, in altri si protrasse anche dopo per molto tempo. Ad esempio nella nostra prima osservazione ogni accesso malarico era costantemente accompagnato da diarrea

e vomito, quasi esistesse una predisposizione alle localizzazioni intestinali del parassita malarico.

Ora, a tutti sono note le alterazioni gravi che in caso di diarrea si possono avere nell'epitelio intestinale, e, se si riflette che nell'epitelio necrotico dell'intestino esiste una vera flora batterica, si potrà anche pensare che in tali casi i germi ed i veleni intestinali possano con facilità entrare in circolazione, e produrre una infezione od una intossicazione secondaria. Se poi anche queste necrosi dell'epitelio intestinale siano almeno in parte l'effetto delle tossine e dei germi stessi dell'intestino, noi non sapremmo dire; è però certo che il vedere come le alterazioni necrotiche sien più frequenti nell'intestino, nel fegato e nei reni, fa pensare a tossine che prodotte nell'intestino e riassorbite passano per il fegato, e poi, durante la loro eliminazione, ledono il rene. Naturalmente la dimostrazione di ciò sarebbe data solo quando si dimostrasse che là, dove le alterazioni necrotiche del fegato e dei reni sono massime, anche quelle intestinali sono molto gravi, e viceversa, ma disgraziatamente, consultando i protocolli del Bignami sull'anatomia patologica delle perniciose, non abbiamo trovato dati molto dimostrativi.

Ed infatti nelle perniciose comatose l'intestino fu esaminato solo poche volte, e se in alcuni casi pare esistesse una certa corrispondenza fra il grado delle lesioni necrotiche del fegato e di quelle dei reni, invece nel caso VII di perniciosa comatosa si ebbero alterazioni gravissime nei reni, mentre la mucosa intestinale ed il fegato presentavano scarsissime lesioni; e nel caso IX di perniciosa algida i reni erano fortemente alterati, mentre il fegato pare non presentasse lesioni notevoli; il che però potrebbe eziandio indicare che i reni vengono alterati anche da altri prodotti che non sono quelli intestinali, tanto più che in nessun caso si trovarono lesioni gravi del fegato mentre l'intestino era sano; e giammai le lesioni epatiche furono più gravi di quelle renali. Il Bignami praticò una sola sezione di perniciosa colerica ed in essa nei villi intestinali esistevano vaste zone necrotiche e nel fegato molte cellule erano vacuolizzate ed altre necrotiche. Vero è che qui nei reni le alterazioni degenerative erano poco estese, ma si deve pensare che in questo caso esisteva una nefrite interstiziale cronica e che quindi la permeabilità renale non doveva essere normale.

Più dimostrativo è il caso del Benvenuti, riguardante una perniciosa colerica, in cui le alterazioni del fegato si estendevano ad uno o più acini od anche ad interi lobuli e lesioni gravissime si riscontrarono nell'epitelio dei reni e dell'intestino. Però da queste osservazioni non osiamo ancora trarre conclusione alcuna, poichè le necrosi epatiche furono osservate con uguale intensità anche in casi di perniciosa comatosa, in cui però disgraziatamente non fu mai minutamente descritto lo stato della mucosa intestinale.

Giova poi anche avvertire che le alterazioni epatiche dovrebbero esser gravi solo nel caso che il veleno che danneggia i reni fosse lo stesso che lede anche il fegato, il che non sempre avviene e tuttodì vediamo veleni assorbiti dall'intestino passare impunemente per la glandula epatica e poi produrre una intensa nefrite, senza contare che le sindromi nervose sono tutt'altro che comuni nelle perniciose coleriche, dissenteriche, ecc.

Ed invero, ammettendo che lo stesso veleno sia causa delle necrosi epatiche e renali e delle sindromi nervose, ne verrebbe la conseguenza che l'albuminuria dovrebbe essere frequente, almeno durante lo sviluppo dei sintomi stessi. Ora, per quanto a noi consta, le ricerche in questo senso non sono molto numerose: nel caso I della nostra precedente memoria, avevamo una albuminuria leggera, ed essa è anche ricordata nei casi II e III del Panichi, e nel caso I del Sacquépée e Dopter, che presentava una vera nefrite; ma d'altra parte nel caso di polinevrite del Bardellini l'orina era normale per qualità e quantità, e lo stesso dicasi per i casi II e III del Chiarini per due delle nostre osservazioni e per altre di diversi autori. Inoltre è noto che nelle perniciose coleriche i centri nervosi offrono poche alterazioni, e che nel decorso di esse non si videro disturbi nervosi: il che fa pensare o che le tossine agiscano solamente se vi è un disturbo nella circolazione cerebrale o se vi sono altre condizioni che a noi ancora sfuggono, o che il veleno, il quale determina le alterazioni del sistema nervoso, pur essendo di origine intestinale, sia di natura diversa da quello che produce le necrosi del fegato, dei reni, ecc. Nè sempre sarà necessario che, come manifestazione di queste alterazioni intestinali, si abbia la diarrea; poichè essa dipende dal tratto intestinale in cui le lesioni sono localizzate. Così si spiegherebbero i casi in cui invece della diarrea è menzionata la stipsi, che spesso del resto succede in questi malati al periodo diarroico; e colle ipotesi sopra ricordate si spiegherebbe eziandio perchè le recidive della febbre, anche se accompagnate da diarrea, non sempre presentano fenomeni nervosi. Ad ogni modo la diarrea di per sè, e le tossine riassorbite non basterebbero: occorrerebbe il terreno predisposto da altre condizioni quali l'anemia, ed in generale tutte quelle cause che debilitano l'organismo e forse anche il rallentamento della circolazione.

Si potrebbe pensare che i disturbi intestinali in questi malarici fossero anch' essi di natura nervosa, o fossero l'espressione, e non la causa, della cachessia. Però, chi considera come la diarrea non sia accompagnata da altri sintomi a carico p. es del simpatico, come essa cessi quando la forma nervosa è ancora nella sua pienezza, come non abbia il comportamento variabile delle diarree nervose, come preceda e non segua la cachessia, come si aggravi ad ogni accesso malarico, ammetterà che tali obbiezioni non possono reggere.

Ora, che in seguito a gravi disturbi gastro-intestinali si possano avere polinevriti e disturbi morbosi varî, è dimostrato dai casi dell'Eichhorst, del Goldflam, del Bernstein, del Clemesha, dell'Oppenheim, dell'Eisenlohr, del Senator, del Korsakow, del Rossbach, del Pal, dell'Havage, del Bondurant e del Raymond, in cui all'inizio dei disturbi nervosi precedettero vomiti, coliche, costipazione, diarrea. Anche recentemente il Murri pubblicò il caso di una donna con sintomi e lesioni cerebellari d'origine enterica. Non nascondiamo che i dubbi da noi stessi affacciati contro la semplice teoria enterogena sono piuttosto gravi; e che noi stessi da sola non osiamo accettarla; ma se si ricorda che talora i malarici muoiono nonostante che col chinino si siano fatti scomparire i parassiti dal sangue, e che in tali casi, oltre alle necrosi del fegato e dei reni ed altri fatti che si potrebbero mettere in relazione con un'intossicazione intestinale, ed oltre

all'anemia acuta, che può essere più grave di quella consecutiva ad emorragie, s'incolpano anche le tossine determinate dal pigmento e dal *detritus* dei globuli rossi, dei parassiti morti e dei fagociti, le emorragie puntiformi e le alterazioni delle pareti endoteliali dei capillari del cervello, si può pensare che alla produzione delle tossine non contribuisca solo l'intestino, ma entrino in giuoco tutte le cause suddette.

Abbiamo già fatto notare le somiglianze cha alcune sindromi nervose malariche hanno con quelle di altre malattie infettive, e specialmente con quelle difteriche: ora avvertiamo che, anche in queste, occorrono forse dei momenti disponenti che, come nei nostri malarici, depauperano l'organismo. Il fatto stesso che in varie infezioni i sintomi non si presentano durante, ma dopo spento, il periodo acuto, fa pensare che anche in esse si debba dare peso, non solo alle tossine proprie dei microrganismi specifici, ma anche alle tossine svoltesi per varie ragioni nel corpo stesso del paziente.

Nella difterite i disturbi intestinali in generale sono rari, mentre è cosa nota che le paralisi postdifteriche gravi si associano a forte pallore, debolezza di cuore, mollezza del polso, anoressia, disturbi della digestione, anomalie nella secrezione urinaria, albuminuria ed altri segni di grave nefrite. Anche il fegato vien meno come organo di protezione, e perciò non reca meraviglia che ad un dato momento compaiano sintomi imponenti, quali paralisi del centro respiratorio ed altri. Noi francamente non sapremmo negare importanza a tutto questo gruppo di concause, che sono molto simili a quelle che si hanno nella malaria. Nè giova dire che le ricerche sperimentali depongono per un'azione diretta della tossina difterica, essendosi con essa riprodotte le paralisi; chè queste si presentano, non nel periodo acuto d'intossicazione, ma 8-10 giorni dopo l'iniezione delle tossine, dopo cioè che quello è terminato.

Analogamente noi sappiamo che l'encefalite acuta può svilupparsi sul terreno dell'alcoolismo cronico; ma non direttamente, bensì per via indiretta, per la formazione nell'organismo di altri veleni che agiscono sul sistema nervoso, oppure per infezioni sopraggiunte e che trovano il sistema nervoso meno resistente.

Così pure, per quel che riguarda la sindrome del Wernicke (*polyencephalitis superior*) da influenza, si fa questione se sia prodotta dal bacillo dell'influenza, o da infezioni ed intossicazioni secondarie. Vero è che il Pfuhl dimostrò che il bacillo si può trovare nel sistema nervoso centrale, ed il Nauwerk lo dimostrò nei focolari di encefalite, e nel liquido ventricolare; ma, come dice l'Oppenheim, ciò ancora non autorizza a dire che esso sia la sola causa, e in molti casi si è indotti invece a pensare ad infezioni miste. In molti casi poi vi era la clorosi, che non si sa se favorisca l'attecchimento del virus, o se possa di per sè dare l'encefalite.

Noi del resto non affermiamo che il rallentamento della circolazione, determinato dalla presenza di globuli rossi parassitiferi, e le alterazioni endoteliali da esso determinate non abbiano alcuna importanza nella genesi dei sintomi nervosi, ma tutto al più la loro azione potrà farsi sentire nei casi in cui i disordini nervosi si presentano durante un accesso pernicioso, come del resto può darsi che

tanto esse, quanto l'anemia, la discrasia e l'intossicazione generale, non facciano che favorire l'azione delle tossine circolanti nel sangue e la produzione delle emorragie. Avrebbero cioè il significato di cause coadiuvanti.

Secondo noi, nelle sindromi nervose malariche si ha uno stato dell'organismo non identico, ma analogo a quello dell'emoglobinuria malarica, e che si deve esaurire in un tempo più o meno breve, altrimenti non si spiegherebbe la rarità delle recidive.

In ambedue abbiamo casi che si svolgono durante l'accesso febbrile, e che molto raramente recidivano con questo. In ambedue abbiamo casi che si svolgono all'infuori dell'accesso malarico, per l'azione di un quid che ancora ci sfugge. In ambedue abbiamo casi che si presentano in seguito all'azione del chinino.

Quest'ultimo fatto, che è ben noto per l'emoglobinuria, merita qualche illustrazione per quel che riguarda i fenomeni nervosi dei malarici. Ognuno ricorda come in seguito a dosi anche non molto forti di chinina si possano avere in individui molto sensibili ottundimento del sensorio, diminuzione della sensibilità tattile, susurro e tintinnio negli orecchi, e talora cefalea, vertigini, indebolimento della vista, spossatezza generale con tremore degli arti, difficoltà della parola, apatia, ecc., e come in seguito all'uso prolungato di dette dosi od alla somministrazione di dosi molto forti si sia avuta sordità completa, tremore degli arti, andatura vacillante, polso raro e debole, amaurosi con dilatazione pupillare, delirio, pallore estremo, debolezza estrema, sonnolenza e sopore; cui talora seguirono convulsioni generali e coma letale. Nei conigli poi con dosi letali si provoca molto facilmente l'incertezza nei movimenti, l'andatura barcollante, il tremore, la diminuzione della sensibilità degli arti e la paralisi delle estremità posteriori, insomma sintomi che ricordano alcuni di quelli presentati dai nostri malarici.

Ora, per spiegare questi fenomeni si emisero varie ipotesi e si volle cercare un'azione elettiva della chinina sui nervi periferici, sul simpatico e sul midollo spinale sia direttamente sia per mezzo dei nervi vasomotorii; ma secondo noi importante soprattutto per spiegare la patogenesi di questi disturbi è lo studio della amaurosi nei malarici. Infatti si sà che l'amaurosi può comparire improvvisamente in tali infermi ed essere dovuta ad emorragie retiniche, ad alterazioni meccaniche della circolazione della retina e della coroide (Guarnieri), ad iperemia, edema della papilla, nevrite ottica, ecc.; ma chiunque abbia esercitato nei nostri ospedali ricorderà pur anche la relativa frequenza colla quale gli avvenne di assistere ad amaurosi da chinina. Ora il reperto oftalmoscopico, in questa, è diverso da quello che si ha nell'amaurosi malarica; chè in quella si notano i segni di una grave ischemia della retina e del nervo ottico, ma senza emorragie, e le arterie e le vene sono estremamente contratte, tanto che spesso ogni traccia di loro è perduta per una breve distanza dalla papilla, ed il disco ottico si presenta di una bianchezza uguale a quella che si ha nella atrofia del nervo ottico, ed i suoi contorni sono molto netti: mentre nell'amaurosi malarica vi è iperemia, edema della papilla, nevrite ottica ed emorragie retiniche, od arteriti; ma i vasi retinici raramente sono ristretti e per breve tempo: che, se lo sono permanente-

mente, ciò accade per le arterie, e non mai per le vene, le quali anzi si presentano dilatate.

Non potrebbe lo stesso accadere per il resto del sistema nervoso centrale, di cui, secondo alcuni autori, il nervo ottico, per le sue origini e struttura, fa parte integrante?

Noi non oseremmo affermarlo, sebbene la cosa, almeno per quel che riguarda alcuni casi, sembri verosimile, tanto da far pensare che forse una parte delle alterazioni ischemiche rinvenute negli elementi nervosi possa porsi nel conto della chinina. Perchè non si può ammettere che la chinina, la quale, specie nei perniciosi, viene qualche volta somministrata a dosi veramente enormi, debba avere un'azione vasomotoria limitata ai vasi retinici? Che esistano casi indubbiamente di natura malarica, è certo; basterebbe per convincersene citare quelli del Kahler e Pick, dell'Angelini e Torti e la nostra osservazione I, in cui la sindrome malarica si svolse prima della somministrazione del chinino. Ma la questione non è così facile a risolvere per quel che riguarda alcuni perniciosi curati col chinino, in cui i sintomi nervosi si manifestarono dopo cessati i fenomeni gravi generali. Epperò nell'osservazione del Vespa il malato rimase all'ospedale per tre giorni, con febbre continua; al terzo giorno, in seguito alla iniezione di 6 grammi di chinino, si ebbe apiressia, accompagnata da abbattimento e coscienza obnubilata, ed il giorno dopo si scoprì una emiparesi sinistra, con tremore nei movimenti intenzionali, che poi rapidamente scomparve. Nella osservazione III della nostra precedente memoria tutti i fenomeni nervosi si presentarono dopo la somministrazione del chinino, e lo stesso accadde nella osservazione V del nostro precedente lavoro, e forse anche in alcune di quelle, in cui i fenomeni nervosi si manifestarono nella convalescenza dell' accesso malarico. Nè giova il dire che in questi casi i fenomeni non differirono da quelli osservati in altri infermi, in cui non si può dubitare della loro natura malarica, perchè l'identità clinica si ha anche nell'amaurosi e nella emoglobinuria malarica e da chinina. L'identità clinica non fa però sempre ammettere una identità anatomo-patologica, la quale nell'amaurosi si può dimostrare anche in vita; mentre in questi casi si può solo sospettare. L'obbiezione più forte che si può fare alla natura chinica di alcune di queste sindromi, è che esse non si aggravano nè recidivano colla somministrazione del chinino. Noi stessi a questo proposito femmo alcune osservazioni con esito negativo. Però un fatto simile si nota anche per alcuni casi di emoglobinuria da chinino, e, per quanto è noto, l'amaurosi da chinino non recidiva ad ogni piccola somministrazione del farmaco. Per ragioni facili a comprendersi non femmo esperienze con dosi fortissime. Non ci nascondiamo che l'ipotesi di disturbi nervosi da chinina ha bisogno di ulteriori studi, ma a noi, per ora, basta di avere affacciata l'ipotesi che in qualche caso essa possa non essere del tutto estranea alla produzione dei fenomeni nervosi.

Ad ogni modo è certo che la chinina sui vari fenomeni nervosi, che possono accompagnare la malaria, in generale non esplica alcuna azione diretta curativa.

BIBLIOGRAFIA.

A) Casi di disturbi nervosi attribuiti alla malaria.

1706. Torti. *Therapeutices specialis, etc.* Liber. IV.

1714. Ramazzino. *Constitutionum med. mutinensium.*

1783. Sagar. *System. morb. symptom.* Wien, vol. I.

1821. Puccinotti. *Storia delle febbri perniciose in Roma negli anni 1819-21.*

1833. Bonté. *Mémoires sur les fièvres interm. du marais de la Vendée.*

1836. Maillot. *Traité des fièvres intermittentes.*

1851. Ouaradou. *Des accidents de paralysie suite de fièvre intermittente.* Thèse de Paris.

1857. Macario. *Mémoire sur les paralysies dynamiques et nerveuses.* Gaz. méd. de Toulouse.

1858. Duchek. Prager Vierteljahresb., vol. LX.

1868. Bertherand. Virchow-Hirsch's Jahresb., p. 221.

1870. Bonnet. Bull. de la Soc. de méd. de Poitiers.

Villard. Progrès méd., n. 26.

1871. Boisseau. Gaz. hebdom. de méd. et de chir., n. 12.

1873. Mancini. Lo sperimentale.

1874. Pierantoni. Il raccoglitore medico, n. 12.

1876. Grasset. *Des diverses manif. hémiplégiques dans l'intoxication paludéenne.* Montpellier méd., p. 311.

1877. Griesinger. *Traité des maladies infectieuses.* Paris.

Leber. *Amaurose durch Intermittens.* Gräfe u. Särnisch, Handb. d. ges. Augenheilk., p. 960.

Mackenzie. *Retinal haemorragy a. melanaemia as a symptom of Ague.* Lancet, 6 oct.

Santos Fernandez. *Cronica oftalm.* Madrid.

Eichhorst. *Neuritis acuta progressiva.* Virchow's Archiv. (Non era malarico).

1878. Poncet. *De la retino-choroïdite palustre.* Annales d'ocul., LXXIX.

Vincent. *Des paralysies dans la fièvre intermittente.* Thèse de Montpellier, n. 42.

1879. Kahler u. Pick. *Beitr. z. Path. u. path. Anatomie des Centralnervensystems.* Leipzig, p. 61.

1880. Landouzy. *Des paralysies dans les maladies aiguës.* Thèse d'agrégation, Paris.

Poor. *Hemiplegia sympathica malarica.* Med. klin. Rundschau.

Ross. *Case of singular interm. pyrexia accompanied by acceleration of the pulse and peculiar nervous disturbances.* Canada med. a. surg. Journal, Montreal.

1881. Collamore. *Malarial hemiplegia.* Ohio med. Journal.

Delwèze. *Malarial paralysis.* Dublin Journal of med. sciences, p. 461.

Frydensberg. *Fiebre paludosa concomitante cum una afeccion hystero-cataleptica.* Union méd.

Gibney. *Intermittent spinal paralysis of malarial origine.* Medical Record, p. 633-695, e The amer. Journal of neurol a. psych., 1882, I, p. 1.

1884. Laveran. *Traité des fièvres palustres.* Paris.

1885. Moricourt. *Fièvre interm. nerveux.* Gaz. d. hôp.

1886. Buzzard. *On some forms of paralysis from peripheral Neuritis.* London.

Roché. *Paralysies aiguës rapid. guéries.* Bull. de la Soc. méd. de l'Yonne, XXVII. p. 128.

Sanghez Sanchez. *Doble paralysis facial en el curso de una interm. malarica.* Clinica granada, p. 229.

Smith. *Malarial affection simulating Basedow's disease.* New York med. Record.

Wilkinson. *Malarial paraplegia.* Daniel's Texas med. Journal.

1887. ALDONS. *A case of paralysis following malarial fever.* Ceylan med. Journal, Colorado

BELL. *Paralysis of malarial origine.* Indian med. Journal.

BLANC. *De l'accès pernicieux apoplectiforme, etc.* Arch. de méd. militaire, p. 451.

BOURRU. *Quelques maladies des centres nerveux de nature paludéenne.* Acad. de méd., 25 oct.

CANELLIS. *Étude sur un cas de sclérose en plaques disseminées à la suite d'une intoxication par le miasme paludéen.* Gaz. hebd. de méd., 26 août.

LEMOINE et CHAUMIER. *Des troubles psych. dans l'impaludisme.* Annales méd. psych., p. 193.

PASCAL. *Un cas d'hémiplegie de nature paludéenne.* Arch. de méd. et de pharm. militaire, p. 145.

SACCHI e ADERSEN. *Disartria, emiageusia, ecc., in seguito ad infez. malarica.* Gazzetta degli Ospedali, p. 140.

SINGER. *Zur Pathologie der Erkrank. des Nervensystems nach Malaria.* Prager med. Woch., p. 143.

WHITTAKER. *On malarial paralysis.* Cinc. Lancet. Clinic, 440.

1888. HURD. *Malarial paralysis.* Buffalo Med. a. Surg Journal, vol. XXVIII, p. 19.

PUGIBET. Revue de méd., VIII, p. 110.

REYNAUD. *Paludisme de deux accès epilept.* Arch. de méd. navale, p. 118.

SACCHI. *Sulle paralisi da malaria.* Riv. veneta di scienze mediche, p. 348.

STOCKWELL. *Malarial paralysis.* The Med. a. Surg. Reporter, p. 323.

SUCKLING. *Malarial paraplegia.* Brain., p. 474.

WOLFE. *Malarial complications.* Med. a. Surg. Reporter, p. 39.

1889. BOINET et SALEBERT. *Des troubles moteurs dans l'impaludisme.* Revue de méd., p. 933.

DANA. *Periodical paraplegia.* New York med. Record, p. 21.

KELSCH et KIENER. *Traité des maladies des pays chauds.* Paris.

MORTON PRINCE. *Malaria as a cause of degenerative disease of the spinal cord.* New York med. Record.

1890. BASTIANELLI e BIGNAMI. *Note cliniche sull'infezione malarica.* Bull. della Soc. Lancisiana, p. 179.

MACUAMARA. *Malarial neuritis a. neuro-retinitis.* British med. Journal, p. 540.

MARCHIAFAVA. *Sulla infezione malarica perniciosa con sintomi di paralisi bulbare.* Atti del Congresso ital. di med. interna, p. 142, e Riforma medica.

MOSCATO. *Sulle localizzazioni multiple che l'infezione palustre può produrre nell'organismo umano e più specialmente sui centri nervosi.* Il Morgagni, ottobre.

POTTS. *Sciatique double d'origine palustre.* Univers. méd., p. 317.

SULZER. *Ueber Sehstörungen in Folge v. Malariainfection.* Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. p. 259, e Archives d'Ophthalm., X, p. 193.

1891. LAPLANE. *De l'hémiplegie palustre.* Assoc. franc. pour l'avanc. des sciences.

RUIG. *Double optic neuritis of malarial origin.* Riferito in Jahresb. f. Ophthalm.

TORTI e ANGELINI. *Infezione malarica cronica coi sintomi della sclerosi a placche.* Riforma medica.

1892. COMBEMALE. *Contrib. clinique à l'étude de la névrite paludéenne.* Progrès med., II, p. 41.

MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *Sulle febbri malariche estivo-autunnali.* Bull. Accad. med. di Roma.

1893. BASTIANELLI e BIGNAMI. *Studi sull'infezione malarica.* R. Accad. med. di Roma.

TRIANTAPHYLLIDÈS. *Pseudo-sclérose en plaques d'origine palustre.* Archives de neurol., p. 232.

WOODS. *Optic neuritis after interm. fever.* Arch. of ophthalm., XXI.

1894. BRAULT. *Polynévrite périphérique très vraisembl. d'origine palustre.* Progrès méd., II, p. 153.

DESPAGNET. *Artérite rétinienne des deux yeux. Paludisme.* Revue d'ophthalmologie, p. 385.

Rangé. *Rapport médical sur le service de santé, etc.* Arch. de méd. navale.

Boinet. *Des troubles moteurs dans l'impaludisme.* XI Congresso medico internazionale, Roma.

1895. Arezzi. *Sciatica d'origine malarica.* Riforma medica, I.

Csillag. *Ueber Malarialähmungen.* Wiener med. Presse, p. 1325.

Glogner. *Ein Beitrag z. Aetiol. der multiplen Neuritis in den Tropen.* Virchow's Archiv., CXL, p. 481.

Faivre. Journal de méd. de Bordeaux.

Putnam. The amer. Journal of the med. sciences. March.

Triantaphyllidès. Gaz. hebdom. méd. de la Russie méridionale, n. 18.

1896. Abatucci. *Polynévrite d'origine paludéenne.* Arch. de méd. navale et coloniale, XII.

Catrin. *Névrite paludéenne.* Bull. de la soc. méd. des hôp.

De Francesco. *Sindromi cerebro-bulbo-spinali da malaria acuta.* Gaz. degli Ospedali p. 1196.

Jourdan. *Polynévrite périph. d'origine palustre.* Gaz. d. hôp, p. 103, e Archives de méd. et de pharm. militaires.

Métin. *Un cas de polynévrite d'origine paludéenne.* Arch. de méd. navale et coloniale, X.

Orlandi. *Sindrome bulbare transitoria da infezione malarica acuta.* Supplemento al Policlinico, n. 16.

Sacchi. *Di un caso non comune di polinevrite.* Settimana medica dello Sperimentale, p. 503, n. 42 (non si tratta però di un malarico).

Vespa. *Un caso di emiplegia consecutiva a febbre malarica grave.* Boll. Soc. Lancisiana, II, p. 68.

1897. Demilly. *Névrites périphériques paludéennes.* Thèse de Lyon.

Gärtner. *General-Sanitätsbericht über die kaiserl. Schutztruppen für Deutsch-Ostafrika.* Arbeiten aus d. kaiserl. Gesundheitsamte, XIII, p. 24.

James. *Two cases of malarial neuritis with tremors.* British med. Journal, p. 1141.

Marion. *De la paralysie véscicale d'origine palustre.* Thèse de Paris.

Raymond. *Clinique des maladies du système nerveux.* Paris.

Regnault. *Polinévrite paludéenne.* Revue de médecine, p. 715.

Remlinger. *Les déterminations du paludisme sur le système nerveux.* Gaz. des hôp., p. 257.

Strachan. *A form of multiple neuritis prevalent in the West-Indies.* Practitioner, p. 477.

1898. Bardellini. *Sui disturbi e sulle alterazioni del sistema nervoso nella malaria.* Annali di medicina navale, IV.

Jajardo e Canto. Revista medica de S. Paulo.

Yarr. *Malarial affection of the eye.* British med. Journal, II, p. 870.

1899. Maradon de Montyel. *Rapports de l'impaludisme et l'épilepsie.* Revue de méd., p. 921.

Marinesco. *Un cas de malaria des centres nerveux.* C. R. Société de Biologie, p. 219.

Schupfer. *Contributo alla conoscenza delle paralisi post-tifiche.* Il Policlinico.

Triantaphyllidès. Revue de clinique et thèrapeut., 22 juillet.

1900. Baumstark. *Ueber Polyneuritis nach Malaria.* Berliner klin. Woch., p. 815.

Boinet. *Des troubles nerveux dans l'impaludisme.* XIII Congrès internat. de méd. Paris.

Chiarini. *Contributo alla conoscenza dei disturbi del sistema nervoso nella infezione malarica.* Supplem. al Policlinico, p. 419.

Dana a. Schlapp. *The non suppurative inflammation of the brain (malarial?).* Medical Record, 7 july.

Ewald. *Ein weiterer Fall von Polyneuritis nach Malaria.* Berl. klin. Woch., 1900, p. 845.

Lopez. *Histero-epilepsia malarica.* Med. ferrov. Salamanca, III, p. 92.

Maradon de Montyel. *Rapports de l'impaludisme et de la paralyse générale.* Revue de méd. Novem.

MARADON DE MONTYEL. *Rapports de l'hystérie et de l'impaludisme.* Presse médicale Paris, II, p. 284.

SPILLER. *A case of malaria presenting the symptoms of disseminated sclerosis with necropsy.* The american Journal of the med. sciences, p. 629.

SACQUÉPÉE et DOPTER. *Des névrites palustres.* Revue de méd.. p. 340 e p. 468.

1901. BOINET. *Polynévrite palustre.* Revue de méd., n. 5.

BUSQUET. *Troubles nerveux intermittentes d'origine palustre.* Revue de méd. p. 414.

PANICHI. *Contributo allo studio delle disartrie e della miastenia da causa malarica.* Il Policlinico.

LAPPONI. *Emiplegia da infezione malarica, guarigione.* Il Policlinico (Sezione pratica), p. 657.

PANSINI. *Su di una sindrome cerebellare con anartria da malaria acuta.* Riforma medica, 8-12 novembre.

ALTRE CITAZIONI.

1. QUEIROLO. *Sulla tossicità del sudore nei malarici.* Congresso italiano di medicina interna. 1889.
2. BIGNAMI. *Ricerche sull'anatomia patologica delle perniciose.* Atti dell'Accad. medica di Roma. 1890.
3. ROQUE et LEMOINE. *Variation de la toxicité urinaire dans l'impaludisme.* Revue de méd., 1890, n. 11.
4. PENSUTI e BOTTAZZI. *Sulla tossicità delle orine nei malarici.* Lo Sperimentale, 1894.
5. BENVENUTI. *Contributo all'anatomia patologica delle perniciose.* Il Policlinico, 1896.
6. GUARNIERI. *Ricerche sulle alterazioni della retina nella infezione acuta da malaria.* Archivio per le scienze mediche, 1897, p. 20.
7. MONTI. *Osservazioni etiologiche anatomiche e profilattiche sulle perniciose.* Società medica di Pavia, 1895, luglio.
8. MARCHIAFAVA e CELLI. *Sull'infezione malarica.* Atti della R. Accademia medica di Roma. 1887.
9. GOWERS. *A manual of diseases of the nervous system.* London.
10. MANNABERG. *Die Malariakrankheiten*, in NOTHNAGEL'S. *Specielle Pathologie u. Therapie.* Vol. II, parte II, 1899.
11. MARCHIAFAVA e BIGNAMI. *Malaria*, in Twentieth century Practice of medicine, New-York, 1900.
12. LICHTHEIM. *Zur Kenntniss d. perniciösen Anämie.* Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1887, p. 20.
13. MINNICH. *Zur Kenntniss d. im Verlauf perniciösen Anämie beobacht. Spinalerkrank.*, Zeitsch. f. klin. Med., 1892, XXI, p. 25 e 264.
14. v. NOORDEN. *Unters. über schwere Anämien.* Charité-Annalen, 1891-92.
15. EISENLOHR. *Ueber primäre Atrophie d. Magen u. Darmschleimhaut, etc.* Deut. med. Woch., 1892, p. 1104.
16. BULLOCH. *Hyaline degeneration of the spinal cord.* Brain, 1892, p. 413.
17. TAYLOR. *Nervous symptoms and morbid changes, etc.* Brit. med. Journal, 1895, I, p. 699.
18. NONNE *Weitere Beitr. z. Kenntniss der im Verlauf letaler Anämien beobach. Spinalerkrank.* Deut. Zeitsch f. Nervenheilk. 1895, VI, p. 313 e 1899, XIV, p. 192.
19. BRASH. *Demonstration v. Rückenmarkspräparaten.* Deut. med. Woch., 1898 (Vereinsbeilage, p. 69).
20. ROTHMANN. *Die primären combinir. Strangerkrank. d. Rückenmarks.* Deut. Zeitschr. f. Nervenheilk. 1895. vol. VII.
21. BASTIANELLI. *Le sclerosi combinate del midollo spinale nelle anemie perniciose.* R. Accademia medica di Roma, 1896.

22. MÜLLER. *Die progressive perniciöse Anaemie.* Zürich, 1877.
23. LAACHE. *Die Anaemie.* Christiania, 1883.
24. EICHHORST. *Neuritis acuta progressiva.* Virchow's Archiv, vol. LIX, 1879.
25. GOLDFLAM. *Zur Lehre von d. multiplen Neuritis.* Zeitschr. f. klin. Med. XIV, 1889, p. 374.
26. BERNSTEIN. *Ein Fall von Polyneuritis auf Grund von chronischer Obstipation.* Wratsch, 1898, n. 29.
27. CLEMASHA. *Peripheral neurite following lavage of a dilatated stomach.* New-York med. Journal, 1898, n. 26.
28. EISENLOHR. *Ueber einige Lähmungsformen, etc.* Deut. Archiv. f. klin. Med., vol. XXVI, 1880, p. 543, e Neurol. Centralbl., 1883, p. 481.
29. KORSAKOW. *Eine psichische Störung combinirt mit multipler Neuritis.* Zeitsch. f. Psych. u. gerichtl. Med., 1890, p. 475.
30. ROSSBACH. *Multiple Neuritis und Urobilinurie.* Deut. Arch. f. klin. Med., 1880, volume XXXXVI, p. 409.
31. PAL. *Ueber multiple Neuritis.* Wien, 1891.
32. HAVAGE. *Note sur un cas de polynévrite infectieuse aigue.* Revue de méd., 1891, p. 138.
33. BONDURANT. *Report of thirteen cases of multiple nenritis, etc.* Medical News, 1896, p. 365.
34. RAYMOND. *Clinique des maladies du système nerveux.* Paris, 1897 e 1898.
35. MURRI. *Degenerazione cerebellare da intossicazione enterogena.* Rivista critica di clinica medica, 1900, n. 34-35.
36. OPPENHEIM. *Die Encephalitis etc.*, in NOTHNAGEL'S. *Specielle Pathologie u. Therapie.* Vol. IX.

II.

ISTITUTO DELLA II. CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
diretto dal prof. A. CARDARELLI

Di un caso di morbo di Addison con revivescenza del timo

ed ipertrofia della tiroide e della pituitaria

per i dottori

SERGIO PANSINI e UGO BENENATI
coadiutore e prof. incaricato di semiologia medica — assistente della II clinica medica

Questo caso, che pubblichiamo, di morbo d'Addison sarebbe un caso comune della malattia, se all'autopsia non avessimo incontrato il reperto interessante della revivescenza del timo, del ringiovanimento del corpo tiroide e della ipertrofia della ghiandola pituitaria. La necessità d'intendere il significato di questo reperto nuovo ci obbligherà a trattare, forse un po' largamente, la grossa e tutt'ora dibattuta questione della patogenesi della malattia.

Prima esponiamo la storia clinica e la relazione dell' autopsia, e dopo esponiamo le nostre considerazioni.

§ 1. — Storia clinica.

Storia clinica: malanodermia, febbre etica, astenia, dolori lombo-addominali, vomito. — Diario clinico: ipodermoclisi, febbre, crisi gastriche, crisi dolorose, coma, morte. — Autopsia: tubercolosi cicatriziale delle capsule surrenali, ipertrofia del timo, della tiroide, della pituitaria, — Esame istologico degli organi.

Anamnesi. A. F., di anni 35, da Campobasso, stagnino, entrato in clinica il 10 marzo 1900.

Figlio di genitori ignoti; ammogliatosi giovanissimo ha avuto cinque figliuoli, di cui uno morì di pneumonite in tenerissima età, gli altri sono vivi e sani.

Durante il servizio militare fu preso per la prima volta da convulsioni, che poi si sono ripetute a lunghi intervalli specialmente in seguito ad emozioni di animo; non erano precedute da aura, talvolta erano accompagnate da perdita di coscienza e sempre lasciavano l'infermo stordito per circa mezz'ora.

Tre anni fa ebbe polmonite ed ancora un'altra polmonite due anni addietro, di cui guarì completamente ed in pochi giorni.

Nessun cenno di fatti tubercolari pregressi nell'infermo; niente sifilide; nessun abuso del vino e della venere.

Fino da tredici o quattordici anni fa l'infermo vide comparirsi sui polpacci delle piccole macchie brunastre, che poi si sono andate allargando: simili macchie comparvero due anni fa sulle regioni trocanteriche; le une e le altre d'inverno si coprivano di una essudazione formante croste aderenti, che cadevano nell'està.

Nel maggio scorso (1899) l'infermo si accorse che *erano apparse sulla fronte delle macchiette e delle punteggiature di colorito bronzino*, con tendenza a diffondersi e ingrandirsi: infatti in un mese invasero tutta la faccia.

Dopo cominciarono ad apparire macchie analoghe alle mani e agli arti superiori.

Frattanto dal maggio in poi l'infermo è stato preso ad intervalli quasi regolari di venti a trenta giorni da *febbri*, che il più delle volte entravano con brivido, che raggiungevano un'altezza variabile ed erano accompagnate sulla fine da una profusa sudorazione, specie nelle ore notturne. Inoltre dal maggio in poi ha notato che era costretto ad orinare molto spesso, però senza dolori nè durante la minzione nè dopo. Nonostante questo inconveniente egli si sentiva bene, tanto da potere attendere senza stento alle sue occupazioni.

Fu verso la metà di settembre che cominciò ad avvertire un *dolore in corrispondenza dei lombi e della colonna vertebrale*, dolore sordo, gravativo, non molto forte, ma persistente. Ai primi di ottobre si aggiunse *un senso profondo di stanchezza*, tale che obbligò l'infermo ad abbandonare qualsiasi lavoro. Contemporaneamente comparve una stitichezza ostinata, e tosse: con la tosse si è accompagnato il vomito qualche volta.

Da due mesi *la debolezza è cresciuta al punto che l'infermo non può camminare che a stento e talvolta non si regge in piedi:* da una ventina di giorni in qua sono apparse nuove macchie bronzine sulla cute dell'addome.

Stato attuale. Individuo di bellissima costituzione ed ancora in buono stato di nutrizione, quantunque da una mediocre scarsezza di tessuto adiposo sotto-cutaneo e da una certa rilasciatezza del tessuto muscolare si può dedurre che prima le condizioni generali dovessero essere molto migliori. Qualche piccola glandoletta latero-cervicale a sinistra.

Tutta la faccia e quella parte del collo che è scoperta dalle vestimenta sono di colorito uniforme bronzino. Il colorito del volto è più fosco e veramente simile al fumo del cannone: sulla fronte e su qualche altro punto del viso si riconoscono delle punteggiature scure più abbondanti: le congiuntive sono chiare, quantunque un po' iniettate; sulle labbra, sul limite tra il prolabio e la parte del labbro, che si rovescia internamente, un orlo scuro composto di macchie bronzine, alcune lenticolari, altre piccole puntiformi. Disseminazione abbondante di macchie simili sulle mucose labiali, gengivali, geniene, alcune puntiformi, altre a strie. Sulla mucosa geniena di sinistra una grossa zona, della grandezza di un soldo, di colorito scuro bluastro metallico; alcune macchie anche sul limite tra palato duro e palato molle. Tutta la

cute del corpo ha una lieve tinta bronzina più cupa all'addome: la cute conserva una delicatezza, per umidità e untuosità, superiore alla condizione dell'infermo.

Da per tutto sulla cute con un' attenta osservazione sono riconoscibili delle punteggiature scure. I capezzoli e le areole delle mammelle sono fortemente pigmentati, lo stesso della linea alba addominale: fortemente pigmentata la cute dello scroto, specie il rafe, nonchè la cute dell'asta ed il prepuzio.

Mani e dita bronzine, specie sui nodi delle giunture; letto ungueale bianchissimo; punteggiatura bronzina sulla cute delle braccia, delle antibraccia e degli arti inferiori.

In corrispondenza dei trocanteri e dei polpacci chiazze eczematose, essudanti, di colorito giallo oscuro.

Nulla di anormale all'osservazione degli organi interni, tranne un lieve catarro diffuso dei polmoni ed un discreto tumore di milza: assenza di tumore di fegato.

Assenza di qualunque tumefazione nelle regioni renali; assenza di dolore provocato sulle medesime e negli ipocondrii.

A parte l'astenia, assenza di disturbi nervosi obbiettivi; ben conservata la reazione pupillare, ed integri i riflessi cutanei e tendinei.

Nell'espettorato parecchie volte esaminato assenza di bacilli tubercolari.

Esame del sangue. Alla puntura del dito, il sangue esce liberamente, di colorito e consistenza normale.

Emoglobina all'emometro di Fleischl n. 70 per cento.

Al contaglobuli Thoma-Zeiss: in un mmc. globuli rossi 4,230,000; globuli bianchi 9,000.

Rapporto tra globuli bianchi e rossi: 1 : 470.

Da parte dei corpuscoli bianchi nulla di notevole, tranne la presenza di varii microciti. I corpuscoli bianchi in grandissima parte polinucleati, non contengono granuli di pigmento.

Esame delle urine (saggio dei primi giorni di dimora in clinica). Urine di aspetto limpido, di colorito rosso giallastro, di reazione acida, di peso specifico 1016, di composizione normale tranne un po' di aumento dei fosfati, assenza di albumina, di zucchero, di muco-pus, di emoglobina. Tracce di uroeretrina e di urobilina; indicano in lieve aumento.

Urea gm. 16.75 per litro. Nulla di importante all'esame microscopico.

Riassumiamo brevemente il diario clinico: nei primi due giorni di dimora in clinica (11 e 12 marzo) l'infermo presentò segni di crescente astenia, malgrado il riposo e l'abbondante alimentazione; l'eliminazione delle urine (900-1000 cmc.) si mantenne scarsa; assenza di febbre. Per tale ragione, edotti della inefficacia, nei più dei casi, del trattamento opoterapico e convinti per le considerazioni che svolgeremo più innanzi, che la malattia debba considerarsi come un'autointossicazione, a noi parve che fosse utile una ipodermoclisi di siero fisiologico: è una pratica terapeutica comune ed utile in tutte le forti anemie, le intossicazioni, le infezioni gravi. Circa l'applicazione del rimedio nel morbo di Addison ci sosteneva anche un dato sperimentale di Brown-Séquard, che nelle cavie decapsulate l'epoca della morte viene ritardata quando si sostituisce una parte del sangue dell'animale decapsulato con sangue di animale sano. Ricorrere ad un salasso e poi consecutivamente alla trasfusione di siero fisiologico, (l'equivalente ottenibile di siero di sangue di individuo normale) ci sembrò complicare il tentativo terapeutico, che d'altra parte a noi pareva logico e sopratutto non pericoloso. E come tale ne facemmo proposta al nostro direttore, che ne approvò l'applicazione. L'ipodermoclisi con tutte le necessarie cautele asettiche fu da noi eseguita sulla regione del petto il 13 marzo verso le 10 del mattino nella quantità di $^3/_4$ di litro di siero fisiologico.

Alle 15 dello stesso giorno sopravvenne brivido piuttosto violento, si accese la febbre e comparvero *vomiti con punti dolenti all'epigastrio ed ai lombi.* La febbre, che raggiunse 39°. 2, cadde il giorno dopo con profusi sudori.

La febbre si ripetette nei due giorni consecutivi nelle ore pomeridiane, ma non oltre 38° e di breve durata. Sul luogo dell' ipodermoclisi praticata e nelle adiacenze non comparve arrossimento, nè gonfiore delle glandole ascellari; scomparve invece la dolenzia locale, che si era manifestata il primo giorno. Aumentò notevolmente l'astenia: l'infermo giaceva nel letto, inca-

pace da sè solo di cambiare decubito, di sollevare le braccia e con una sottigliezza di voce quasi inascoltabile, pur conservando perfetta la lucidità della mente. Ripigliò discretamente le forze nei giorni consecutivi 17, 18, 19, benchè continuasse ad essere molestato da qualche conato di vomito il mattino e dai dolori ai lombi.

Fu tenuto ad una vittitazione tenue, ma sostanziosa, ed aiutato anche con iniezioni eccitanti (olio canforato, chinino), e parve si giovasse discretamente della galvanizzazione del midollo spinale.

Così fino al giorno 20, che si poteva dire ritornato al suo stato ordinario.

Il 21, senza febbre, ritornarono i vomiti e l'adinamia raggiunse un grado quasi agonico, sempre con integrità della psiche.

Il 22 si aggiunsero dolori agli arti inferiori e presenza di acetone nell'urina e nell'alito. L'alvo si chiuse.

Il 23, per l'adinamia crescente ed estrema, bisognò alimentarlo con clisteri nutritivi: tutti gli eccitanti ordinari a nulla valsero. L'adinamia rapidamente toccò il grado di collasso. Subentrò il coma per un paio d'ore; morì verso le 11 del mattino seguente.

Autopsia (Settore il prof. Pianese).

Cavità cranica. Dura madre fortemente iperemica, sangue liquido nel seno longitudinale superiore; la dura madre collabisce poco sui lobi frontali, vene cerebrali superiori ripiene di sangue, granulazioni del Pacchioni molto sviluppate, lieve aracnite cronica, forte idrocefalo subaracnoidale: *glandola pituitaria ingrandita.*

Le arterie della base distese da sangue e di volume alquanto più grosso del normale; la loro disposizione e la consistenza delle loro pareti è normale. Cervello di volume e di forma normale, di consistenza un po' diminuita: forte iperemia delle circonvoluzioni, aumento del liquido nei ventricoli laterali specialmente nei corni anteriori. Tela coroidea iperemica: sul plesso coroideo presenza di piccole cisti; niente importante nella capsula interna e nei grandi nuclei, tranne la notevole iperemia del talamo ottico di destra e la tinta più oscura del *locus niger*.

Iperemia ed edema del cervelletto.

Niente di notevole sul ponte e nel midollo allungato.

Cavità toracica.

Timo rappresentato da due grossi lobi della grandezza di una piccola mela.

Pulmoni liberi nella cavità pleurica, alquanto enfisematosi; apici sani; catarro bronchiale diffuso, chiazze iperemiche alle basi. *Pericardio* alquanto disteso, con siero torbido ematico: iniezione del pericardio viscerale e parietale. Lievi punti emorragici sulla superficie del medesimo.

Nelle *cavità cardiache* grumi fibrinosi, con replezione delle orecchiette. Leggiero aumento del grasso sotto-pericardiale; cavità cardiache alquanto dilatate. Carni del cuore un po' flaccide, tracce di incipiente degenerazione del miocardio. Lieve endocardite cronica, valvola mitrale ispessita, ma sufficiente: valvole aortiche sane.

Addome. Nulla di anormale nella posizione degli organi addominali; scarsissima quantità di idrope.

Milza aumentata di volume, forse il doppio del normale: capsula rugosa con ispessimento e chiazze di perisplenite; resistenza alquanto diminuita, corpuscoli di Malpighi ingranditi, polpa splenica iperemica, trabecole alquanto ispessite.

Fegato alquanto ingrandito, bruno-giallastro, lievemente rammollito; infiltramento torbido con alcune chiazze di necrosi sul margine tagliente ed in prossimità del ligamento sospensorio. Cistifellea ripiena di bile, dotto cistico pervio. Grande epiploon ricco di grasso.

Stomaco di volume normale; normale la consistenza delle pareti; lieve catarro cronico della mucosa; piloro integro.

Lieve catarro del duodeno.

Pancreas di volume e di aspetto normale; normale al taglio.

Capsule surrenali entrambe ingrandite, quella di sinistra più ingrossata. La capsula destra dura, bitorzoluta, specialmente al polo superiore, quella di sinistra anche più dura, con al centro un ammasso di sostanza caseosa, mentre la capsula è fortemente indurita. Il processo di degenerazione in entrambe le capsule sembra cominciato dalla parte centrale o midollare.

Reni: lieve iperemia e rammollimento.

Plessi solari circondati da grosso inviluppo fibroso.

Tiroide ingrandita, senza degenerazione cistica.

Simpatico cervicale con gangli alquanto ipertrofici.

Esame microscopico degli organi.

L'indurimento degli organi fu fatto nel liquido di Müller; alcuni pezzi furono fissati col liquido di Flemming, e la colorazione dei tagli fu fatta con emallume Meyer e variamente con ematossilina, con ematossilina ed eosina, e con picrocarminio.

Capsule surrenali (fig. 2, tav. III). Le lesioni microscopiche sono le medesime cosí a destra che a sinistra; il centro delle glandole è completamente caseificato, in qualche punto calcificato e non è capace di essere posto al microtomo. Quanto resta dell'organo corrispondente alla parte capsulare e corticale, è tutto costituito da un tessuto connettivale fitto (*b*, *b*, *b*), che alla periferia è di lamine concentriche numerosissime, per il rimanente è tutto composto di travate fortemente fitte ed incrociate tra loro, formanti come un grosso nodo cicatriziale, sicchè delle lacune dei lobuli della capsula surrenale non resta più traccia, e tutto l'organo è costituito da questo connettivo, che in gran parte è connettivo interstiziale della capsula divenuto fibroso e cicatriziale. Solamente in un punto della capsula surrenale destra è riuscito sulla serie di molti tagli di riconoscere alcune cellule epiteliali con certa disposizione quasi a colonna, che vanno perdute in mezzo alla infiltrazione tubercolare, e che sono gli ultimi residui delle cellule epiteliali dell'organo. Il tessuto di cicatrice (*b*, *b*, *b*) dal numero abbondante di elementi connettivali e dalla forma dei nuclei devesi ritenere un connettivo ancora giovane.

Gli interstizî tra i vari fasci fibrosi sono riempiti da tubercoli (*a*, *a*, *a*). Nulla di speciale circa la struttura di questi tubercoli, tranne il fatto che anche nei più recenti di essi i bacilli tubercolari non si riesce a riscontrarli che con difficoltà. Piuttosto è degno di nota il fatto della presenza di questi tubercoli disseminati in mezzo e sopra ai fasci di connettivo cicatriziale. Considerato complessivamente il processo, nel centro dell'organo esso è una distruzione ed ulcerazione caseosa in parte sospesa o guarita dalla calcificazione: alla periferia è costituito da una neoformazione connettivale del tessuto capsulare ed interstiziale, una *pericapsulite e capsulite interstiziale cronica* reattiva ad una tubercolosi disseminata; in altri termini è un vero processo di cirrosi interstiziale della capsula. Sul connettivo neoformato ed in via di cicatrice, sono disseminati i tubercoli, mentre il processo ulcerativo centrale, di origine tubercolare è spento per la caseificazione.

È evidente, come può vedersi dalla figura (fig. 2, tav. III) che mentre il processo di cicatrice tende a circoscrivere ed a strozzare la diffusione e la for-

mazione dei tubercoli, questi tendono alla disseminazione. A giudicare dal nostro caso, e perciò abbiamo voluto riportare una figura, il processo prevalente è quello di cicatrice. Ciò serve solamente a far comprendere come nei più dei casi di cosiddetta degenerazione fibrosa delle capsule surrenali si dev'essere trattato precedentemente di tubercolosi. Su questo punto avremo a tornare più in là.

Timo (tav. I, fig. 2). Il timo è notevolmente ipertrofico: esso è rappresentato da due grossi nodi della grandezza di una piccola mela e del peso ciascuno di circa 16 gm. e composti di tessuto compatto, pesante, e non di grasso. È noto, secondo gli studi di Waldeyer, che è sempre possibile di riconoscere nel tessuto retrosternale degli adulti ed anche dei vecchi i residui della glandula, ma nel nostro caso era ben altro: l'ipertrofia del timo risultava anche dall' apparenza e dal peso dell'organo, ed il fatto risalta meglio quando si procede all'esame istologico. Ciascuno dei due lobi timici è rappresentato da lobuli più piccoli di aspetto evidentemente linfoide (*b*, *b*, *b*,) riuniti tra loro da tessuto linfoide ancora più lasco (*c*, *c*, *c*), ricco di capillari e più in là di cellule adipose. In mezzo al tessuto linfoide spiccano numerosi i *corpuscoli di Hassal* o *corpi concentrici di Ecker* (*a*, *a*, *a*), notevoli e per numero e per grandezza, come può rilevarsi dalle figure riportate.

Quanto al rimanente del tessuto dell'organo, è a notare che la composizione di esso non è di elementi epiteliali, ma quasi tutto di elementi linfoidi e di appena qualche cellula epiteliale. Come si sa, nel timo ordinario, al periodo di stato, la sostanza corticale è più fitta, sicchè circonda solo parzialmente la sostanza midollare più molle, onde la sostanza midollare si continua fra un corpuscolo e l'altro: nel nostro caso, invece, la sostanza corticale dei lobuli è ancora più scarsa, sicchè sono dei grossi cumoli di sostanza corticale, che sembrano sparsi nella sostanza midollare. Una particolarità, che non vogliamo dimenticare di notare, è la presenza di alcuni vasi notevoli per la tortuosità delle loro pareti, per il contenuto assai scarso, per il ripiegamento abbondante dell' intima. Tale particolarità vogliamo solamente ricordarla, perchè può contribuire a dar ragione a quegli istologi (His, Paulizky, Cornil, Ranvier e Afanassiew) che sostengono che i corpuscoli di Hassal devono considerarsi come vasi obliterati, al contrario di altri (Simon, Henle, Ecker, Virchow), che li ritengono quali derivati ghiandolari ovvero come depositi successivi di tuniche stratificate di una sostanza amorfa attorno a cellule ghiandolari, e contro il parere di altri autori che li considerano come il risultato del connubio di elementi epiteliali, in cui sono immigrati elementi linfoidi (Paladino, Capobianco). A noi non compete di entrare in siffatta questione, che è in gran parte embriologica, nè di occuparci più minutamente delle particolarità strutturali del timo nel nostro caso. Dagli studii di Sultan e di Capobianco risulta che la presenza delle formazioni di Hassal non è espressione d' invecchiamento e di atrofia della glandola, e soprattutto che l'aspetto decisamente linfoide della medesima rappresenta il periodo di stato o di sviluppo completo dell'organo. Sicchè non vi è alcun dubbio, tenendo calcolo dell'aspetto macroscopico e microscopico della ghiandola che nel nostro caso si tratti di un timo allo stato giovine. Solamente si potrebbe discutere se si tratta di un timo persistente o di un timo ringiovanito o reviviscente; per risolvere questa questione bisognerà ricorrere a criteri fuori

degli istologici: questa questione la tratteremo in fine, quando parleremo del valore dei reperti microscopici relativi alle altre glandole sanguigne.

Tiroide (tav. I, fig. 1). La tiroide è ingrandita macroscopicamente nei suoi due lobi laterali, senza presentare nessun luogo di trasformazione cistica neanche alla osservazione dei tagli microscopici. La massima parte degli acini si presentano riempiti per intero di cellule epiteliali giovani, che non hanno assunto ancora la forma di epitelio pavimentoso e quasi quasi hanno aspetto linfoide (*a*, *a*, *a*): in questi acini così riempiti di elementi epiteliali, di sostanza colloide non si riconosce traccia (con trattamento all'ematossilina ed eosina, la sostanza colloide si colora in rosso) od appena; altri acini hanno aspetto leggermente tuboliforme: gli stessi acini che contengono scarsa sostanza colloide (*b*, *b*, *b*) sono rivestiti non da uno, ma da più strati di cellule epiteliali. Uno di noi (Pansini) descrisse in un caso di anemia perniciosa progressiva con pigmentazione addisoniana questa forma di ringiovanimento del tiroide od aspetto infantile del tiroide (*struma iperplastico follicolare* o *parenchimale di Virchow*); l'aspetto della glandola tiroide del nostro caso somiglia complessivamente a quello; solo è da notare che in quel caso si riscontravano negli interstizi degli acini alcuni accumoli linfoidi, che qui mancano. Ancora è ad aggiungere che alcuni acini tiroidei sembrano rotti, o meglio sono così riempiti di elementi cellulari che la membrana del follicolo è tanto assottigliata in qualche punto da scomparire, o forse veramente la membrana è rotta in qualche punto. Nelle tiroidi esaminate da Rénaut in casi di morbo di Basedow fu riscontrato altrettanto. L'esame macroscopico e quello microscopico, ad ogni modo, dimostrano evidente uno stato di notevole rigoglio della glandola, cui bisogna legittimamente supporre che corrisponda uno stato di maggiore attività funzionale.

Nei tagli del tiroide verso l'angolo inferiore dell'organo ci siamo imbattuti nelle *paratiroidi inferiori esterne*. Finora mancano nella scienza nozioni intorno alle possibili alterazioni di queste formazioni, onde ci pare prematuro ogni giudizio sul loro aspetto: a noi pare di vedervi chiari i segni di una maggiore vascolarizzazione di esse.

Pituitaria (tav. II, fig. 1). L'ingrandimento della pituitaria era visibile ad occhio nudo: la parte glandolare dell'organo ha la lunghezza di 15 mm., e la larghezza di 8 mm. A bella posta abbiamo voluto riportare in confronto con una sezione della pituitaria del nostro infermo quella della pituitaria di un cadavere della stessa età e di uguale costituzione (tav. II, fig. 2). Sono note le enormi variazioni della pituitaria, che si possono riscontrare nei varii individui, sia di dimensioni, sia di aspetto, come risulta sopra tutto dal diligente studio di Schönemann: a giudicare dall'aspetto generale, la pituitaria del nostro infermo non si manifesta nè come ipofisi con eccesso di tessuto connettivo, nè come ipofisi con grande od eccessivo sviluppo vasale, che sono due forme di alterazione della ghiandola pituitaria messe in luce da Schönemann; nè si nota l'altra forma di alterazione, quella che Schönemann chiama alterazione cromofila; poichè è a ricordare che nell'epitelio della pituitaria si distinguono secondo Flesch e Lothringer *cellule cromofile*, che hanno un grande ed ampio corpo protoplasmatico, fortemente colorabile, di forma rotonda o poliedrica,

e *cellule fondamentali* (*Hauptzellen di Strieda*), che hanno protoplasma piccolo e grosso nucleo: ora è dall'aumento delle cellule cromofile, che viene caratterizzata la così detta degenerazione cromofila, ed Arnold stesso ritiene probabile che le cellule cromofile rappresentino la fase di passaggio alla degenerazione colloide, dalla quale si passa all'altra forma di alterazione della pituitaria, che potremmo chiamare degenerazione cistica. Nel nostro caso è evidente il soprariempimento di cellule epiteliali in ogni acino o lobulo, formanti in ogni lobulo delle grosse colonne di elementi fittamente stivati tra loro; il numero delle cellule fondamentali è sovrabbondante negli acini piccoli, ma esse non mancano anche nei follicoli maggiori, e sono collocate in grandissima parte verso la periferia dell'acino: negli acini ancora più grandi si osserva l'inizio di una degenerazione colloidea, sicchè a noi pare che l'opinione di Arnold sia giusta, che cioè la sostanza colloidea della glandola pituitaria provenga da una fase ulteriore degenerativa delle così dette cellule cromofile. Si può conchiudere che l'aspetto microscopico di questa glandola pituitaria corrisponde all'incirca a quello già descritto della glandola tiroide. Quando si tien conto del notevole ingrandimento macroscopico dell'organo e dell'aspetto istologico così rigoglioso per numero e per forma degli elementi glandolari, ci sembra più che giustificata l'affermazione che questa sia *una ghiandola pituitaria ipertrofica nel senso anatomico e fisiologico della parola.*

Fegato (tav. III, fig. 1ª). Il fegato si presenta con alterazioni rilevabili al microscopio molto più importanti che macroscopicamente. E le alterazioni sono di doppia forma: la prima relativa al tessuto connettivo, che non in tutti gli acini, ma in alcuni lobuli del fegato, manifesta chiaramente uno sviluppo, che comincia dalla trama perivasale e soprattutto periportale, e forma un cingolo di anelli connettivali periacinosi (*b*, *b*): è connettivo giovanissimo, come risulta dalla scarsa densità delle fibre che lo compongono, dal numero abbondante di cellule connettivali parte linfoidi, parte serpentiniformi. È ancora il primissimo stadio di sviluppo connettivale perivasale e periacinoso, non ancora generale, ma parziale, e che rappresenta il primissimo stadio di una epatite interstiziale. Il fatto è importante a notare, perchè nella casistica del morbo di Addison le affezioni del fegato non sono rare, e troviamo più di un caso di cirrosi epatica interstiziale. L'altro fatto, che è più importante, è di più recente data; alcuni acini, disseminatamente nella compage dell'organo, presentano una notevole rarefazione della trama cellulare (*a*, *a*, *a*); le cellule sono, oltre che scarse, più piccole, men colorate ed in fase di degenerazione e di atrofia acuta. Nel caso già descritto da uno di noi (Pansini) di anemia perniciosa progressiva, questa alterazione era di grado più solenne e si avvicinava all'atrofia gialla acuta e si estendeva quasi a tutto l'organo. L'atrofia acuta, che noi notiamo nel nostro caso, nei segmenti epatici in cui si verifica, è di tutto l'acino o di parte di esso, e suolsi estendere a tutta la trabecola epatica, dal suo estremo esterno o periferico all'estremo interno o centrale, ossia in corrispondenza della vena centrale (c) (radice della vena sopraepatica). Questa alterazione microscopica, che è acuta ed iniziale, a noi pare siasi verificata nei giorni finali della malattia, ossia nei giorni di adinamia e collasso: e corrisponde al fatto macroscopico della necrosi visibile di alcuni lobuli, come fu notato sul

margine tagliente e lungo il ligamento sospensorio. E fin da ora ci pare di potere affermare che, messa la lesione isto-anatomica, del fegato in connessione con i fatti clinici, essa è espressione dell' intossicazione endogena in grado acutissimo.

Milza. Le alterazioni della milza non sono meno notevoli, quantunque meno caratteristiche: macroscopicamente si notava un discreto tumore di milza ed al taglio si riconosceva una discreta tumefazione dei corpuscoli di Malpighi, che a prima giunta lasciava sospettare una iniziale degenerazione amiloide dei medesimi, ossia un primissimo stadio della così detta milza sagù; noi però non abbiamo potuto riconoscere la degenerazione amiloide al microscopio nè colla reazione della tintura di iodio, nè con quella del bleu di metile. Dalla casistica di Lewin rileviamo che nel morbo di Addison la milza è più o meno alterata (195 volte su 684), ma con alterazioni che possiamo dire comuni. Dai caratteri da noi riscontrati risulta che non trattasi di tumore acuto, ma cronico. L' individuo non aveva mai sofferto malaria, nè la forma della lesione di essa può stare in relazione con la caseificazione delle capsule surrenali. Diremo appresso del probabile significato di questo tumore di milza.

Reni. I reni istologicamente presentano iperemia dei glomeruli, e un discreto grado di rigonfiamento torbido dell'epitelio dei canalicoli, ma in qualche punto si riconosce necrosi da coagulazione, soprattutto nei canalicoli contorti, necrosi con inizio di desquamazione. Anche la lesione renale ha tutto l'aspetto di un' alterazione recente, e può complessivamente definirsi come un primo stadio di nefrite parenchimatosa acuta, come d'altra parte viene dimostrato dal fatto che l'urina negli ultimi giorni si mostrò leggermente albuminosa, senza mai traccia di cilindri renali.

Stomaco e intestino. Da parte dello stomaco e dell'intestino nulla di notevole, tranne il rigonfiamento, ma non significante, delle glandole del Peyer nella mucosa intestinale.

Cute (tav. IV, fig. 1). Sono interessanti le alterazioni della cute non tanto per il fatto ordinario in questa malattia della pigmentazione dei bassi strati dell'epidermide (*b*), quanto per la presenza di numerose cellule connettivali pigmentate (*c*) negli strati superiori del derma. Le cellule del reticolo del Malpighi sono ricchissime di granuli di pigmento, specialmente nello strato più profondo, altrimenti detto *basale* o *generatore* (*b*): tranne nella copia di granuli di pigmento gli strati epidermici non si distinguono da quelli di un individuo sano e somigliano perfettamente a quelli della razza nera. Il corpo protoplasmatico di queste cellule è riempiuto di granuli finissimi, talvolta un po' ammassati di pigmento scuro, che non penetrano nel nucleo e non si estendono che fino alla zona dove cominciano i *prolungamenti spinosi* di Ranvier (porocanali di Schrön); anche noi abbiamo potuto confermare che questi granuli non dànno reazione del ferro (colorazione nera col solfuro di ammonio, colorazione bleu con l'acido cloridrico e ferro cianuro potassico), come Perls aveva constatato: è la stessa reazione del pigmento della coroidea.

Negli strati più alti delle papille del derma sottoposto si riconoscono non egualmente distribuiti, ma più abbondanti, dove sono più abbondanti le stratificazioni dello strato mucoso, delle *grosse cellule connettivali pigmentate* (*c*), di forma

ordinariamente allungata, munite di corti prolungamenti laterali, contenenti nell'interno grossi granuli di pigmento, fortemente ammassati tra loro, in modo da formare quasi un unico blocco. Questi cromatofori o *cellule di Nothnagel*, come altrimenti si possono chiamare in onore dell'autore che prima le descrisse nel morbo di Addison, e la cui presenza fu confermata da Kahlden, Riegl e Raymond, sono collocate ordinariamente col loro lungo asse parallelo alla direzione degli strati dell'epitelio mucoso, ed alcune sono così prossime allo stato basale o generatore, che veramente lo toccano e quasi vi si insinuano: il loro numero diventa più scarso verso gli strati più profondi del derma, altre (*c*') si accumolano nuovamente lungo il corso dei capillari ed anche dei nervi. È importante notare che nei capillari delle papille non è raro incontrare dei corpuscoli bianchi contenenti granuli di pigmento (*c*''); con che è riconosciuto il circolo del pigmento tra il sangue ed i bassi strati epidermici. A questo proposito dobbiamo far rilevare, che nei tagli degli altri organi e soprattutto *nel fegato e nella milza noi non abbiamo riscontrato deposito di pigmento*, e che non abbiamo trovato pigmento nei corpuscoli bianchi del sangue nei vasi degli organi.

Gangli semilunari e solari. Nei gangli semilunari e nel ganglio solare si nota aumento notevole del tessuto interstiziale, ma senza contemplabile atrofia delle fibre nervose; piuttosto ci è atrofia semplice ed atrofia pigmentaria delle cellule gangliolari.

I nervi splacnici non furono isolati.

Cordoni limitrofi. Un reperto degno di essere ricordato riguarda i cordoni limitrofi e propriamente il terzo ganglio cervicale, che era a destra di notevole grandezza. Il ganglio (come si vede dalla fig. 3, tav. III) contiene quasi nel centro una cavità cistica che si continua lungo tutta la lunghezza del ganglio, la cavità è percorsa ancora da connettivo, che ha tutto l'aspetto del connettivo del perinervo: sembra che sia scomparso per riassorbimento un intero fascio di fibre nervose o un cumolo di cellule nervose costituenti il ganglio. Non ricordiamo che una simile alterazione sia descritta: a noi pare che possa intendersi come espressione esagerata del processo normale di degenerazione e consecutiva distruzione delle fibre nervose, cui fa fronte d'altra parte un processo di rigenerazione. È una legge di fisiologia generale che dev'essere vera per i nervi, come è verissima per gli altri tessuti, come l'ovaio, il testicolo ecc. (Paladino). Per la sua rarità abbiamo voluto notare quest'aspetto del ganglio cervicale, il quale d'altra parte non ha alcun valore in rapporto alla malattia, e ci limitiamo soltanto a constatarlo. Pel rimanente nessuna alterazione nei cordoni limitrofi.

Non abbiamo fatto minute indagini sul midollo spinale e sull'encefalo; coi metodi comuni (carminio, ematossilina) il midollo e i suoi fasci fondamentali risultano sani.

§ 2. — Considerazioni cliniche.

L'inizio e la durata della malattia. — La melanodermia addisoniana e i suoi caratteri. — Un raro caso di melanodermia dei vagabondi, con pigmentazione delle mucose. — Storia clinica e biopsia della cute: pigmentazione melanica del reticolo di Malpighi, presenza di cromatofori nel derma e nei vasi. — La febbre tubercolare. — Il sangue negli addisoniani. — L'astenia caratteristica. — L'ipodermoclisi e sue conseguenze dannose nel nostro caso.

Superflua ogni discussione diagnostica sul caso clinico: *la diagnosi di morbo di Addison era evidente anche prima dell'autopsia*, e caratterizzata dall'astenia generale, dalla melanodermia caratteristica con pigmentazione melanotica delle mucose labiale, boccale, geniena, dalle crisi dolorose lombo-addominali, dagli accessi di vomito, dall'età relativamente giovanile dell'infermo, dalla febbre intermittente, dal corso progressivamente letale, dal coma finale.

Niuna importanza è a dare alle convulsioni epilettiche comparse nella gioventù dell'infermo, sia che vogliano ritenersi come epilettiche, sia che vogliano ritenersi istero-epilettiche, come a noi pare più probabile. Considerato il fatto in rapporto alla ricchissima letteratura da noi riscontrata, si può ritenere come una coincidenza puramente casuale: parliamo delle convulsioni manifestatesi nel nostro ammalato all'età di 20 anni e durante il servizio militare, non delle convulsioni che possono manifestarsi durante il corso del morbo bronzino e che nel caso nostro mancarono, ma di cui diremo qualcosa più in là.

Piuttosto è a considerare se debbano ritenersi come prima manifestazione della malattia le macchie eczematose con residuale pigmentazione manifestatesi ai polpacci fino da tredici anni fa: poichè siffatto dubbio può essere mantenuto dal fatto che macchie simiglianti comparvero non molto tempo indietro in corrispondenza dei grandi trocanteri. Ma è facile di eliminare questo dubbio, perchè

1° la melanodermia addisoniana non è mai essudante e neppure desquamante;

2° perchè i casi di durata della malattia bronzina oltre i due o tre anni sono addirittura eccezionali. Se ne citano qualcuno della durata di otto anni (Monro, Erichson) e qualche altro di dieci anni circa (Schmalz, Behier, Mosse, Eacle), non oltre, e si riducono ai cinque ricordati.

Sicchè nel nostro caso l'inizio della malattia bisogna collocarlo verso il maggio 1899, quando comparvero le prime macchie caratteristiche sul viso, donde poi si diffusero alle altre parti del corpo; e la durata della malattia bisogna calcolarla di poco meno di un anno.

Qualche considerazione speciale noi dobbiamo fare sopra la *melanodermia addisoniana*; essa è bene conosciuta nei suoi caratteri: è di colore bronzino, aumenta nei punti dove la pigmentazione normalmente è più intensa (l'areola delle mammelle, linea alba, scroto ecc.), accade con l'integrità completa dell'epidermide, che conserva la sua lucentezza e la sua untuosità, e con perfetta integrità del derma, che non è indurito nè altrimenti alterato: si manifesta più facilmente sui luoghi dove accadono irritazioni dal di fuori (cinghie, applicazione di vescicanti, ecc.). Più caratteristica è la pigmentazione, il picchiettamento delle mucose (*picchiettamento simile a quello dei cani di razza*, Trousseau) nelle labbra, sulle mu-

cose geniene, sulla mucosa palatina, sulla mucosa prepuziale e sulla vaginale. Ora si ripete dalla gran parte dei trattatisti, che la presenza di questo picchiettamento anche minimo sulle mucose è sicuro carattere differenziale da altre pigmentazioni cutanee, e caratteristico del morbo Addison; ciò non è esatto:

1° perchè anche questa pigmentazione maculosa delle mucose può mancare: morbo di Addison senza melanodermia, di cui si annovera ora un numero sufficiente di casi;

2° perchè in alcune malattie cachetizzanti (carcinoma, itterizia cronica) si può avere picchiettamento maculoso o melanoplasia delle gengive (Schultze) e della mucosa boccale;

3° perchè in altre pigmentazioni cutanee assai simili alla pigmentazione addisoniana si può trovare macchiettamento delle mucose. Tralasciamo di alcune pigmentazioni bronzine da avvelenamento, soprattutto di arsenico (Schlesinger, Nielsen) che ordinariamente sono unite ad eritemi, eczemi, vescicole, pustole, ma che talvolta si riducono a semplice macchiettamento, e che possono andar diffuse alle mucose (Wilson), e che si dissipa con la sospensione dell'uso del farmaco; vi sono casi di melanosi ftiriasiche (*melanodermia dei vagabondi*, *Vaganten-Krankeit* di Vogt) che possono mettere il medico in serio imbarazzo diagnostico, e che presentano oltre la colorazione della cute anche il picchiettamento delle mucose.

In prova e per l'ammaestramento che se ne può cavare dal confronto col morbo di Addison, noi riportiamo un interessantissimo caso, che avemmo occasione di osservare e studiare in clinica nel corrente anno.

C. C., di anni 59, pastaio da Torre del Greco; ereditarietà per la tubercolosi negativa, assenza di sifilide.

Riportò grave scottatura all'età di 24 anni, di cui guarì dopo un lungo periodo di 5 mesi; all'età di 35 anni, in seguito a grave causa reumatizzante, fu soggetto a dolori reumatici, che l'assalgono ogni anno nella stagione fredda.

Per la miseria in cui viveva portò senza curarsene una fistola alla gamba destra per un paio di anni, che poi guarì in seguito a raschiamento.

Da forse venti anni andò soggetto di tanto in tanto a diarrea profusa, non accompagnata però nè da sangue, nè da membrane: per queste continue perdite gli si aumentava l'appetito e la sete, ma era sempre uno stento, come riuscisse in qualunque modo a soddisfare la fame: sicchè in questi ultimi anni trascinava la vita nella più squallida miseria. Si nutriva malissimo, ed era coperto di sudiciume. Da cinque o sei mesi egli, che aveva la pelle già bruna per l'abitudine ad esporsi seminudo al sole, vide che il colorito della cute del tronco andava diventando più fosco: egli non se ne diè pensiero, tormentato com'era dai dolori, dalla diarrea e dall'indigenza, tanto più che non era aumentata la sua consueta debolezza generale.

Ai primi di gennaio del corrente anno (1901) l'infermo che fino allora aveva visto sul suo corpo camminare i pidocchi in grande quantità, li vide crescere straordinariamente di numero: i suoi abiti ne brulicavano e il suo corpo fu ricoperto addirittura da una patina fatta da sudiciume e da pidocchi. La tinta della pelle divenne anche più scura e crebbe la debolezza generale, ma non tanto da impedirgli di camminare e di elemosinare.

Per altro mai dolori ai lombi, mai vomito, mai febbre, finchè travagliato dai mali e più dalla fame ricoverò nell'ospedale civico di Torre Annunziata.

L'infermo è di valida costituzione e in stato di nutrizione decaduta, ma relativamente discreta rispetto alle sue sofferenze.

Colpisce l'attenzione il colorito della pelle che è fortemente bruno, come quello di un

mulatto. La tinta bruna è diffusa a tutto il corpo, compresa la faccia, e più pronunciata alla fronte, e specialmente al collo, alle spalle, al petto, verso la radice delle braccia e delle coscie: è meno fosca sulla faccia, sulle mani, alle gambe. La tinta è uniforme, non a chiazze. La cute è ruvida, ma non indurita. Sulla coscia destra una vasta cicatrice acromica corrispondente al luogo dell'antica fistola ossea; presenza di piccole cicatrici e di piccoli noduli sul resto della cute.

Sulla mucosa delle labbra varie macchie pigmentate in nero, qualcuna sulla mucosa geniena. Cute dello scroto, dell'asta, del prepuzio, mucosa balano-prepuziale uniformemente scure.

Tranne i segni di lieve ateromasia delle arterie nessuna alterazione degli organi interni all'esame fisico; fegato sano; fecce non stearroiche. Nulla d' importante all'analisi delle urine.

Sangue: All'emometro di Fleischl:
Hb. = 45.
Al Thoma-Zeiss:
Globuli rossi 2,025,000;
Globuli bianchi 10,937.

Rapporto tra i globuli bianchi e rossi : : 1 : 185. Normale il rapporto tra le varie specie di corpuscoli bianchi.

L'infermo migliorò subito dopo entrato in clinica; e in primo luogo migliorò della diarrea, che fu presto calmata, e scomparve anche quel certo torpore generale in cui versava. Malgrado ripetuti bagni all'acqua saponata, la pigmentazione cutanea restò immutata.

In questo caso dove non ci pareva che potesse trattarsi di affezione surrenale, volemmo, pure per colmo di precauzione, ricorrere alle iniezioni di tubercolina a scopo diagnostico: non si ebbe alcuna reazione neppure con l'iniezione sottocutanea di un centigrammo della vecchia tubercolina di Koch.

A prima giunta si poteva restare ingannati e ritenere si trattasse di morbo di Addison; ma sopra tutto tenendo conto dei fattori etiologici, il nostro caso era evidentemente un esempio splendido di melanodermia ftiriasiaca, che è malattia assai rara; e non ci era da lasciarsi indurre in errore dalla diarrea: quella diarrea era scompagnata da dolori lombo-addominali e dal vomito, e poi durava da troppo lungo tempo, da più di venti anni, perchè potesse trattarsi di morbo Addison. La distribuzione del pigmento ed una certa ruvidezza della cute deponevano pure contro l'affezione surrenale; ed infine Hebra nel suo atlante famoso di dermatologia aveva rappresentato un caso di melanodermia ftiriasica classico ed assai simile al nostro. Però la pigmentazione delle mucose labiali e balano-prepuziale è sempre un fatto rarissimo anche nella melanodermia dei vagabondi. Abbiamo potuto riscontrare nella letteratura forse una diecina di casi simili al nostro (Thiebierge, Chauffard, Chatin, Danlos, Laréboullet, Besnier), la gran parte riferiti alla Società di dermatologia francese e tutti ritenuti importantissimi, pel fatto che anche dai dermatologi è giudicato rarissimo il sintomo del picchiettamento delle mucose boccali e genitali esterne. Chauffard anzi confessa che egli nel suo caso fece diagnosi di morbo di Addison, e che all'autopsia trovò le capsule surrenali sanissime; ritornato sulla storia dell'infermo, da lui raccolta diligentemente, ritrovò il precedente della pedicolosi.

Il fatto è tanto più degno di nota in quanto si può credere che la pigmentazione ftiriasiaca sia dipendente dal sudiciume esterno compenetrato negli strati superficiali dell'epidermide, non facilmente eliminabile neppure col lavaggio e con

i bagni ripetuti. Ma che ciò non sia esatto, risulta dalla diffusione della pigmentazione alla faccia ed ancora più dalla pigmentazione della mucosa boccale. Noi provammo ad abradere al nostro infermo un po' di epidermide, che sottoponemmo all'osservazione microscopica: le cellule dello strato corneo così ottenute non dimostravano nel loro interno presenza di granuli scuri. Inoltre sopra un tratto della cute del petto, previa una forte lavatura con sapone, facemmo un lavaggio con alcool e con etere: fummo sorpresi nel vedere che quel tratto di cute dopo tale trattamento riuscì più oscuro e certamente più lucido del rimanente. Allora con l'assenso dell'infermo con un colpo di forbici togliemmo un pezzettino di cute (1 cm. di lunghezza per forse 3 mm. di larghezza) Un taglio del piccolo pezzettino indurito nell'alcool e colorato nell'ematossilina ed eosina è quello rappresentato nella figura 2ª della tav. IV.

All'osservazione microscopica sorprendono subito due fatti:

1° La pigmentazione abbondante delle cellule del reticolo del Malpighi;

2° Il numero abbondantissimo dei cromatofori negli strati del derma.

Il pigmento, che si trova nelle cellule dell'epitelio di Malpighi (*b*, *b*, *b*), è di granuli minutissimi, scuri, che riempiono il protoplasma di quelle cellule, non occupano il nucleo, che arrivano ad oscurare, ma non penetrano dentro di esso. Per aspetto, forma, grandezza e disposizione, questi granuli di pigmento somigliano perfettamente a quelli dell'epidermide del morbo di Addison. Sono le cellule più profonde, le basali o germinali, quelle più ripiene di pigmento, la serie di tre o quattro strati successivi sono pigmentati, ma meno intensamente; nei luoghi dove l'epitelio s'infossa da fare digitazione nel derma sottostante, aumenta il numero degli strati pigmentati. Negli strati superficiali del reticolo di Malpighi i granuli pigmentati mancano, ovvero se ne scorge qualcuno con difficoltà. Nello strato lucido mancano, ed altrettanto nello strato corneo, ovvero si può a stento in qualche punto nell'interno delle cellule dello strato lucido riconoscere qualche granulo (*d*): così pure in qualche cellula desquamante s'incontra qualche rara granulazione pigmentata. Il Tria nella cute del negro aveva osservato una simile scarsa pigmentazione nelle cellule dello strato lucido ed assai meno ancora nelle squame dello strato corneo. Anche qui per queste granulazioni con le reazioni note non si riconosce presenza di ferro. Non vi è deposito di pigmento sovrapposto allo strato desquamante, nè deposito negli interstizî degli elementi che lo compongono.

Nel derma e soprattutto nello strato papillare abbondano i corpuscoli connettivali pigmentati o cromatofori (*c*, *c'*, *c''*): sono cellule abbastanza grandi, ovali, munite di due grandi prolungamenti, spesso anche di prolungamenti più piccoli, sì da dare alla cellula l'aspetto grossolanamente stellato, munite di nucleo rotondo, la cui presenza non rare volte è oscurata dall'aumento del pigmento. In paragone col pigmento delle cellule del reticolo di Malpighi, questo delle cellule connettivali è più ammassato, più denso. Il maggior numero dei cromatofori è collocato immediatamente al disotto allo strato basale (*c*): gli altri sono disseminati nel derma, e prendono direzione verso i piccoli vasi (*c'*), attorno ai quali si trova nuovo aumento degli stessi elementi: alcuni piccoli vasi che sono tagliati di tra-

verso, si mostrano cinti quasi da una corona di cromatofori. È bene sicura la presenza di cellule pigmentate nei vasi sanguigni (*c''*) del derma. Rari cromatofori si vedono negli strati più profondi del derma: pure qualcuno se ne incontra fino nel tessuto sottocutaneo.

La pigmentazione da pedicolosi o la melanodermia dei vagabondi è dunque un fatto, che bisogna bene intendere e per la sede e per l'origine del pigmento; poteva sembrare un fatto dovuto a sporcizia deposta sulla cute. Tutt'altro; in tal caso avremmo dovuto trovare uno strato di lordura sovrapposto allo strato corneo. Allora si può immaginare che il luridume sia penetrato di fuori negli strati dell'epidermide, e di qui assorbito: neppure questa possibilità è accettabile, perchè dovremmo allora trovare un masssimo di pigmento dalla superficie alla profondità, ed i granuli di pigmento dovrebbero trovarsi negli interstizî tra le cellule, essendo le cellule delle squame epidermiche incapaci di assorbire nell' interno, poichè sono cellule morte. E questo cammino dallo esterno all'interno sarebbe sempre impedito dalla forza di desquamazione, che è dalla profondità alla superficie, onde non sarebbe possibile la fortissima pigmentazione delle cellule profonde del reticolo di Malpighi e la niuna, o quasi, pigmentazione delle cellule superficiali dello stesso reticolo. Inoltre i granuli contenuti nel corpo delle cellule del reticolo di Malpighi sono finissimi, come non possono corrispondere a granuli di pulviscolo esterno; ed infine sono perfettamente simili a quelli, che si dimostrano nell'epitelio cutaneo del morbo di Addison.

È evidente dunque che la melanodermia dei vagabondi non è ab extra, *ma dalla profondità.* Dipende essa da vizio del sangue? se un vizio del sangue c'è nei vagabondi e negli affetti da pedicolosi, questo è certamente l'anemia; ora in quali casi di anemia infatti, di anemia da inanizione, si è riscontrata melanodermia? Lasciamo da parte l'anemia malarica, che è una melanemia, e che se produce colorazione dei tessuti, dà colorazione dei tessuti bianchi o connettivali, non dell'epitelio. Si può immaginare che nella pedicolosi, sia per l'azione dei parassiti, sia pel sudiciume, sia pel grattamento, sia per l'esposizione ai raggi solari, debba avvenire una irritazione, parte meccanica e fisica, parte chimica, irritazione, che aumenta la produzione del pigmento nel reticolo di Malpighi. Per ora ci accontentiamo della conchiusione di fatto che la melanodermia ftiriasica è una pigmentazione profonda, non superficiale dell'epidermide. Questo punto cercheremo meglio illustrarlo più in là, a proposito dell'origine del pigmento cutaneo nella malattia di Addison.

Ritornando sulle considerazioni cliniche del nostro infermo addisoniano ricordiamo che alla melanodermia seguì la *febbre a tipo nettamente intermittente.* Sarà a discutere sulla febbre degli ultimi giorni, e non esitiamo a dirla promossa dall'ipodermoclisi: ma le febbri precedenti, tra il maggio e l'ottobre, furono delle comuni febbri tubercolari, a localizzazione surrenale, ma febbri però dovute alla natura della malattia, non alla sede di essa: vogliamo dire che nel nostro caso il disturbo termico ebbe origine etiologica, cioè tubercolare e punto processuale, cioè non era in rapporto colla localizzazione.

Un segno proprio della malattia e che seguì alla melanodermia, fu quello dei dolori *lombo-addominali*, che ebbero carattere di dolori sordi, gravativi, continui. Questa forma di dolorabilità è più rara, ma non meno importante di quella, più frequente, ad accessi violenti. I più recenti scrittori, e soprattutto l'Ebstein, hanno richiamata l'attenzione su questi dolori lombo-addominali, nel morbo di Addison e sui punti dolenti, uno dei quali l'Ebstein ritiene caratteristico e *risiedente all'estremità anteriore della 12ª costola*: discuteremo meglio l'origine e la natura di queste nevralgie, che, s' intende subito, provengono dall'affezione del plesso proprio interno della capsula o da quella del plesso pericapsulare non che dalla compartecipazione dei plessi solare e celiaco. Il caso nostro dimostra che la presenza di questi punti dolenti non è sintoma costante, come Ebstein sostiene: nè poi questo punto è esclusivo, poichè bisogna tenere in conto i punti dolenti dorso-vertebrali bene descritti da Merkel. Una forma importantissima di questi dolori sono quelli costituenti la così detta *forma peritonitica* del morbo bronzino, forma messa in luce modernamente dallo stesso Ebstein, nonchè da Netter, da Achard, che si manifesta in particolar modo nelle forme acute di malattia di Addison. Però anche il dolore muto oppressivo, gravativo non è meno degno di considerazione del dolore violento ed acuto, come si dimostra dal nostro caso.

Circa le *alterazioni del sangue* è ben confermato dal nostro caso il concetto di Nothnagel, che il carattere di anemia non si addice veramente alla malattia e che spesso si è considerata come anemia l'adinamia. Nel nostro caso possiamo dire poco al disotto del normale il numero dei corpuscoli rossi (4,230,000), e normale la proporzione tra corpuscoli rossi e bianchi (1 : 470) e non molto diminuita la quantità di emoglobina (70 %); il che concorda con i dati di Desnos, di Tyson e di Tschirkoff, che han trovato diminuzione del tasso emoglobinico solamente nei casi avanzati. Il fatto ci sembra importante, perchè nei casi dubbi può essere un criterio diagnostico a favore del morbo di Addison la sproporzione tra l'alto grado di questa adinamia da una parte e le scarse alterazioni del sangue dall'altra. Se si paragona il nostro addisoniano con l' infermo di melanodermia da pedicolosi, si ha ragione di bene notare questa differenza. Appena due volte (Gull, Hayden) abbiamo letto che nel morbo di Addison si sia riscontrato aumento dei globuli bianchi: è una rara eccezione, e nel secondo dei casi citati, con molta probabilità trattavasi di leucocitosi tubercolare.

Non ci parve indispensabile una più minuta *analisi delle urine*, tanto dal punto di vista della tossicità, quanto della presenza della neurina. La tossicità delle urine negli addisoniani maggiore che nell'uomo sano (Colasanti e Bellati) dovrebbe essere dimostrata su vasta scala, per essere considerata come sintoma avente valore clinico; nè all'aumento del coefficiente urotossico, dimostrato sugli animali (Gioffredi e Zinno), possiamo dare grandissimo valore; poichè l'urotossia, come finora si valutava, ha oggi perduto molto dell' importanza, che vi si attribuiva fino a pochi anni indietro, quando nella valutazione dell' urotossia non ancora si teneva conto delle proprietà crioscopiche delle urine. La presenza nelle urine addisoniane della neurina, che parve dimostrata da Marino Zuco, è stata perfettamente negata da Supino, da Tinozzi e da Caporali. Neppure è stata con-

fermata nelle urine di morbo bronzino la presenza di un pigmento contenente solfo, come parve a Carbone. La presenza di acetone nelle urine del nostro infermo nelle ultime 24 ore non è propria della malattia, ma relativa alla gravezza dello stato nelle ultime ore di vita.

Dell'*astenia* e del *coma finale* meglio parleremo a proposito delle considerazioni patogenetiche: per ora non possiamo fare a meno di rilevare, poichè non può non fare una profonda impressione nell'animo dell'osservatore, che l'addisoniano, con tutti gli organi della sanguificazione ben conservati, con relativamente sana la crasi del sangue ed inalterata la composizione e la eliminazione delle urine, sani i nervi ed i muscoli, si trovi in uno stato di prostrazione delle forze singolare. È a stupire anzi che con una completa conservazione della coscienza e della psiche e con l'integrità degli organi più importanti accada una estenuazione estrema delle forze al punto che l'infermo non possa, non dirò mantenersi a sedere nel letto, ma neppure sollevare il braccio ed avere persino la voce notevolmente affievolita: in qualche caso si è verificata persino impossibilità di masticare (Dufour e Rocques de Fonsac). Tanto più che questo grado estremo di astenia tante volte viene d'assalto, quasi in pieno benessere, ed è l'astenia di altissimo grado, che è cagione della morte. Questo dunque è il carattere fondamentale della malattia, l'*astenia*, la quale, se pure dobbiamo attenerci alla forma esteriore della malattia, è soprattutto una astenia muscolare o miastenia. La melanodermia, al confronto, è fenomeno di second'ordine, quantunque sia senza dubbio un fenomeno importantissimo, sorprendente alla vista e di richiamo per l'osservatore; ma oltre che non esclusiva della malattia, essa può anche mancare. E del pari sono importantissimi i fenomeni dei dolori lombo-addominali e delle crisi gastriche, imponenti per la violenza, come sappiamo, e per la intensità: ma nè il fenomeno singolare della colorazione bronzina della cute, nè la imponenza delle manifestazioni gastro-intestinali, costituiscono il vero carattere clinico della malattia: il segno fondamentale, che dà la chiave dell'esito letale della malattia, è l'astenia, mentre clinicamente dapprima e al tavolo anatomico di poi, quando si fa astrazione della lesione delle capsule surrenali, non si trova alterazione sufficiente degli organi più importanti.

Un punto del corso della storia clinica deve essere meglio chiarito: ed è l'*intervento curativo con la ipodermoclisi*. La ragione dell'intervento verrà meglio indicata a suo luogo: a stretto rigore, ove si fosse dovuto fare una cura più razionale, considerando la malattia di Addison come un'autointossicazione, più giusto sarebbe stato fare prima un salasso e farvi seguire l'ipodermoclisi, come un lavaggio del sangue fatto con siero fisiologico artificiale. Un tentativo di salasso aprioristicamente parlando non era condannevole, soprattutto nel caso nostro, dove era ancora alto il tasso emoglobinico, ed appena diminuito il numero dei cruorociti: poteva dunque tentarsi il salasso, come dicesi, a scopo antitossico (Maragliano); ma non ci parve lecito in malattia così grave un primo ed un secondo tentativo. Il fatto è che all'iniezione ipodermica di poco più di mezzo litro di siero fisiologico seguì l'accensione febbrile. Ci sembra inutile assicurare che la esecuzione dell'ipodermo-

clisi fu fatta con tutte le debite cautele, essendo il rigore antisettico oramai abituale anche nell'esecuzione di una semplice siringa ipodermica: dell' esecuzione asettica si ha una riconferma dalla mancanza di qualunque rossore e reazione consecutiva sul luogo della inoculazione sottocutanea e dalla mancanza di ingorgo delle ghiandole linfatiche prossime. Bier riporta tra gli effetti costanti della trasfusione, che è un' endofleboclisi, l'altissima febbre. L' ipodermoclisi effettivamente nocque ed è bene che dal fatto nostro se ne cavi comune insegnamento. La cosa del resto non deve ritenersi eccezionale, perchè l' iniezione anche di piccole quantità di siero artificiale è capace, benchè il fenomeno non sia costante, di provocare febbre nei tubercolotici, onde il pensiero di taluni (Sirot, Terne, Combemale) di cavarne partito per il diagnostico precoce della tubercolosi: il Bozzolo ha confermato questi risultati ed ha osservata reazione febbrile per ipodermoclisi anche negli anemici. Lo stesso risulta a noi, perchè in un caso di tubercolosi oscura del peritoneo, accompagnata da gravissima anemia, l'uso di piccole quantità (20-30 cmc.) di siero fisiologico provocò la febbre: da che noi ricavammo criterio per meglio sospettare la tubercolosi, che poi fu accertata dietro l' iniezione della tubercolina. Altrettanto osservammo in due casi di anemia pseudoleucemica, in uno dei quali la febbre compariva e si levava a 39° costantemente poche ore dopo un' ipodermoclisi di 20 cmc. di siero fisiologico. A noi sembra che nel nostro caso la febbre consecutiva all' ipodermoclisi fu dovuta tanto alla tubercolosi capsulare quanto alla intossicazione addisoniana. Accade talvolta nell'uremia, che l' impacco caldo, uno dei più sicuri e più diffusi rimedi contro di essa, aumenta la intensità dell'accesso uremico: la spiegazione si trova nel fatto che per la diaforesi aumentata in seguito all' impacco caldo s' inspessisce il plasma del sangue, onde la necessità di un assorbimento degli umori stagnanti negli organi: l' assorbimento nella massa circolante di una maggiore quantità di sostanze tossiche produce l'aumento di intensità dei fenomeni uremici. Onde ci pare probabile che da quella febbre e dal turbamento generale prodotto dall' ipodermoclisi si sia potuto accelerare la fine di quell' infermo. Del resto le *morti repentine* e gli *aggravamenti rapidi e mortali* per piccole cagioni sono più che frequenti nel morbo di Addison. Solamente di morti repentine nella seconda casistica di Lewin ne abbiamo potuto riscontrare non meno di 8 (casi di Hall, Bell, Hardy, Adam, Martin, Hardaway, Sainsburg, Fowler, Hadden); ed i più recenti scrittori hanno richiamato l'attenzione oltre che sulla frequenza, sul significato del fatto: così si riportano casi di morte per infezioni leggerissime da una semplice angina pneumococcica (Ménétrier, Sergent); altri casi di morte repentina di addisoniani si riportano in seguito all'esecuzione di piccoli movimenti, come nel levarsi dal letto (Achard, Variot, Bressis) o in seguito di un conato di vomito ecc. Hiler ha raccolto ben 13 casi di morte avvenuta per esecuzione di menomi e comuni movimenti, e Sergent giustamente pone tra le cause delle morti repentine il *trauma asettico*. È probabile che l' ipodermoclisi riuscì dannosa non solo per la già notata reazione febbrile, che si avvera nei tubercolotici, ma anche per questa lieve resistenza degli addisoniani alle più leggiere scosse, e l' ipodermoclisi vale bene una scossa interna.

Il timore di un danno all'infermo ci trattenne anticipatamente dall'uso della tubercolina a scopo diagnostico: la casistica c'insegnava che l'immenso numero dei casi dell'affezione delle capsule surrenali, specialmente nei giovani, dipende dalla tubercolosi; e ci ricordava del caso di Weber, che per inoculazione di tuber colina a scopo curativo fu seguito da morte. (*Continua*).

III.

Istituto di Medicina legale della R. Università di Roma

Sul punto di congelamento del sangue a varia epoca dalla morte

Nota preventiva del dott. ROBERTO MAGNANIMI, incaricato dell'insegnamento.

Lo studio del punto di congelamento del sangue ha attirato l'attenzione di vari ricercatori sia dal punto di vista fisiologico che patologico; e molti ed importanti risultati si sono ottenuti, ed altri ancora e non meno importanti è lecito sperare da questo nuovo metodo d'indagine. Però in medicina legale fin'ora le applicazioni di esso sono mancate quasi interamente, eppure è permesso supporre che anche per questa branca della medicina, come per le altre, si possono ottenere risultati interessanti per risolvere varie quistioni.

Recentemente il Carrara (1), servendosi di questo metodo, ha potuto con mezzi più facili ed esatti di quelli precedentemente adoperati, dimostrare ancora una volta il fatto della penetrazione dell'acqua nel sangue degli annegati, e la non penetrazione di essa nel sangue di individui buttati in acqua già cadaveri. Inoltre ha potuto dimostrare la differenza essenziale esistente nel sangue degli individui annegati in acqua dolce e in quelli annegati in acqua marina.

Altri problemi non meno importanti si affacciano, per quanto riguarda le modificazioni che avvengono nella crasi sanguigna in relazione sia colla causa di morte, sia anche in relazione colle vicende che il cadavere subisce. Così è noto che mano mano che i fenomeni cadaverici vanno inoltrandosi il sangue, o meglio la materia colorante di esso tende a diffondersi nei tessuti, i quali acquistano un colorito rossastro che va sempre più estendendosi. È noto anche che praticando autopsie a varia distanza dal momento della morte si resta sorpresi della scarsa quantità di sangue che si trova nei vasi del cadavere, e come successivamente vadasi accumulando nella bara un liquido sanioso fortemente colorato

(1) Carrara. *La crioscopia del sangue nella diagnosi medico-legale della morte per annegamento.* Arch. per le scienze mediche, vol. XXV.

di sangue. Non privo d'interesse sarebbe il poter seguire queste modificazioni nel liquido sanguigno stesso in varie condizioni di tempo e di luogo, nonchè nelle varie sezioni del cadavere stesso. Forse si potrebbe allora riconoscere che questi spostamenti dei liquidi nel cadavere, sebbene determinati dalla gravità ripetono la loro origine altresì da condizioni fisico-chimiche non ancora completamente ed interamente determinate.

In correlazione con altre ricerche da me istituite sulle modificazioni che avvengono negli organi dopo la morte, ne ho fatto alcune in questo senso. Esse tuttavia per ora non hanno raggiunto quello sviluppo che io mi proponevo e non permettono, non essendo omogenee, di trarre delle conclusioni certe e generali; ma tuttavia possono servire per dare un'idea complessiva dell'andamento del fenomeno. Le mie esperienze furono fatte in parte sui cani, in parte su cadaveri umani.

ESPERIENZA I. — Cane *A*, 23 luglio 1901.

Ad ore 8. 45 si uccide, mediante inalazioni di cloroformio, un cane di mediocre taglia. Appena ha cessato di respirare dalla vena giugulare destra si estrae rapidamente una certa quantità di sangue che viene defibrinata in vaso chiuso con tappo smerigliato. Il cane ben ricoperto con panni per preservarlo dall'evaporazione, vien mantenuto in luogo fresco. Nel sangue estratto viene determinato il peso specifico mediante il picnometro di Ostwald e il punto di congelamento.

Peso specifico 1. 0737.
Δ . . . . . . — 0. 64.

ESPERIENZA II. — Cane *A*, 24 luglio 1901.

Ore 9. Il cane è ancora rigido nelle porzioni distali degli arti. Lieve odore, ventre tumido. Il sangue nelle vene è coagulato in grossi grumi, sicchè non è possibile estrarne che una piccola quantità. Anche nella cavità destra del cuore e nelle grandi vene toraciche coaguli grossi ed abbondanti. La parte liquida del sangue ha un colorito ciliegia scuro.

Stato meteorico dal 23 al 24 luglio 1901:

T. media . . . . . 28. 5.
Barometro . . . . 757. 8.
Umidità relativa 36.
Umidità assoluta 10. 42.

Peso specifico del sangue 1. 0467.
Δ . . . . — 0. 88.

ESPERIENZA III. — Cane *B*, 30 luglio 1901: ore 8.

Si uccide, mediante strangolamento durato 12′, una cagna dal pelo giallo con macchie bianche e pesante kg. 4. Appena l'animale è morto si prendono dalla vena giugulare destra circa cmc. 15 di sangue, che viene defibrinato per sbattimento con palline in vaso di vetro chiuso.

Peso specifico 1. 0610.
Δ . . . . . . — 0. 72.

ESPERIENZA IV. — Cane *B*, 31 luglio 1901: ore 8.

Rigidità quasi completamente scomparsa. Il sangue tanto nel cuore destro che nei grossi vasi venosi è completamente liquido, senza coaguli. Organi e pareti vasali notevolmente infiltrati e colorati in rosso. Lieve odore. Sviluppo di gas ancora non notevole. Il sangue raccolto è piceo, denso, poco scorrevole,

odora fortemente di acidi grassi; agitato all'aria stenta notevolmente a prendere il colorito rosso: coaguli cruorici straordinariamente piccoli.

Stato meteorico:

T. media . . . . . 28°. 2.
Barometro . . . . 764. 7.
Umidità assoluta 24.
Umidità relativa 9. 25.

Peso specifico 1. 0656.
Δ . . . . . . — 1. 08.

Esperienza V. — Cane *C*, 7 agosto 1901: ore 9.

Si uccide, mediante cloroformio, un cane del peso di kg. 5, con manto bianco e giallo. Il sangue è estratto dalla vena giugulare destra e rapidamente defibrinato in vaso chiuso.

Peso specifico 1. 0564.
Δ . . . . . . — 0. 68.

Esperienza VI. — Cane *C*, 9 agosto 1901: ore 9.

Rigidità cessata, addome assai tumido, forte odore, gemizio sanguinolento dal naso e dalla bocca: organi, pareti vasali, imbevuti di sangue, colorati in rosso diffuso.

In questi due giorni la temp. ha oscillato intorno ai 30°; l'umidità relativa tra i 32-34; l'assoluta tra i 10-12.

Peso specifico 1. 0661.
Δ . . . . . . — 0. 76.

Esperienza VII. — Cane *D*, 12 agosto 1901, ore 9.

Si uccide mediante cloroformio un cane di pelame rosso ed assai magro: il sangue vien preso dall'arteria femorale, mentre è ancora vivo. Improvvisamente si stacca il laccio e si ha una grave emorragia, arrestata dalla cessazione della circolazione.

Peso specifico 1. 0419.
Δ . . . . . . — 0. 58.

Esperienza VIII. — Cane *D*, 13 agosto 1901, ore 9.

Rigidità cessata: addome lievemente tumido: sangue nero-piceo con grossi coaguli.

T. Media . . . 25° 1.
Barometro . . 755. 9.
Um. relativa . 46.
Um. assoluta . 13. 58.
Peso specifico 1. 0414.
Δ . . . . . . — 0. 89.

Interrotte queste esperienze a causa della stagione troppo calda, io le ho riprese nella stagione invernale. Alcune determinazioni fatte sul sangue di donne morte nell'ospedale di San Giovanni, mi hanno dato i seguenti risultati:

Esperienza IX. - 30 dicembre 1901.

O. Lucia, di anni 60, morta da 53 ore.

Diagnosi. — Catarro bronchiale diffuso.

Peso specifico 1. 0468.
Δ . . . . . . — 0. 65.

ESPERIENZA X. — 31 dicembre 1901.
P. Giuseppa, d'anni 19, morta da 40 ore.
Diagnosi. — Tifo addominale.
Peso specifico 1. 0354.
Δ . . . . . . — 0. 70.

ESPERIENZA XI. — 2 gennaio 1902.
A. Rosa, d'anni 40, morta da 43 ore.
Diagnosi. — Polmonite sinistra.
Peso specifico 1. 0606.
Δ . . . . . . — 0. 84.

ESPERIENZA XII. — 3 gennaio 1902.
F. Maddalena, d'anni 43, morta da 45 ore.
Diagnosi. — Infezione malarica cronica: rene raggrinzato.
Peso specifico 1. 0531.
Δ . . . . . . — 0. 86.

ESPERIENZA XIII. — 10 gennaio 1902.
C. Adele, d'anni 81, morta da 63 ore.
Diagnosi. — Marasmo senile.
Peso specifico 1. 0766.
Δ . . . . . . — 0. 78.

I risultati che finora ho raccolto non possono strettamente paragonarsi tra loro. Innanzi tutto differiscono per la stagione. Mentre alcune esperienze furono fatte durante la stagione calda, le ultime furono fatte in quest'inverno. Per quante precauzioni si possano adoperare, si può supporre che l'evaporazione dei liquidi nel cadavere sia sempre più energica nell'estate che non nello inverno, e tutti i processi in genere, tanto di ordine biologico che fisico-chimico decorrono più rapidamente ed intensamente colla temperatura più elevata. Inoltre, per quanto riguarda le determinazioni della seconda serie, abbiamo qui individui che differiscono sia per l'età, sia anche, e questa è la principale differenza, per la causa della morte. Specie le malattie croniche interessanti la circolazione e gli organi uropoietici hanno una ripercussione sensibile sulla crasi sanguigna e quindi sul punto di congelamento del sangue. Tuttavia, pur facendo larga parte a queste considerazioni, le esperienze raggruppate possono, specie quelle fatte sui cani, che sono le più omogenee, dare un indizio dello andamento generale del fenomeno.

Cani			Donne		
Data della morte	Peso specifico	Δ	Data della morte	Peso specifico	Δ
—	1. 0582	— 0.655	40-48 ore.	1.0538	— 0.790
24 ore	1. 0512	— 0 950	48-63 ore.	1. 0617	— 0. 715
48 ore	1. 0661	— 0. 760	— —	—	—

Si vede da questo specchietto come non ci sia rapporto diretto tra il peso specifico del sangue e il suo punto di congelamento. Il peso specifico subisce lievi oscillazioni, e in senso inverso, si potrebbe dire, al punto di congelamento: si ha una lieve diminuzione nelle prime 24 ore, ed un lieve aumento nelle 24 ore successive.

Il punto di congelamento subisce un forte abbassamento nelle 24 ore dopo la morte, di poi tende a ritornare al livello normale. Per quanto le cifre ottenute nella seconda serie, difficilmente si possano confrontare con quelle della prima, pur tuttavia abbiamo che, considerando come 0. 570, il punto di congelamento del sangue umano normale, nelle prime 48 ore esiste un abbassamento assai notevole: nel successivo periodo un innalzamento per cui il punto di congelamento tende a quello normale.

Evidentemente in queste variazioni deve avere una parte non spregevole la coagulazione del sangue che libera il siero di una sostanza con peso specifico piuttosto alto e minimo punto di congelamento e il disfacimento dei corpuscoli rossi e bianchi, fors'anche processi di autolisi, per cui gli stessi albuminoidi vanno scindendosi in prodotti con peso specifico meno elevato, e più basso punto di congelamento. Però, prima di dare un giudizio in proposito, io mi propongo di completare le ricerche che sto continuando, e di studiare l'influenza delle varie cause di morte.

Non avendo la scuola di medicina legale i mezzi opportuni, io ho eseguito queste ricerche nell'Istituto di chimica. Ringrazio sentitamente l'on. sen. Paternò e il collega prof. C. Manuelli dell'ospitalità offertami e degli aiuti prestatimi.

IV.

Sulle esperienze del prof. Sabbatani in rapporto con la funzione del calcio

Rettifica del prof. IVO NOVI.

Il collega Sabbatani pubblica in questo giornale nel n. 19 della Sezione medica, a pag. 126, alcune osservazioni, tra le quali mi preme di rispondere in rettifica a ciò, che mi riguarda.

Per mettere il lettore a piena cognizione dei fatti è necessario riferire integralmente il resoconto ufficiale della seduta, perfettamente corrispondente a quello particolare che il dottor Barbèra ha pubblicato nel *Policlinico*, anno VIII, fascicolo 9 (Supplemento settimanale, pag. 271-273). Detto resoconto, che ha dato origine alla pubblicazione del Sabbatani, si trova anche nel n. 12 del *Bollettino*

delle scienze mediche, anno LXXII, serie VIII, vol. I, pag. 606-607, ed è formulato come segue:

« Dopo la lettura e l'approvazione del processo verbale di quest'adunanza, il « prof. Novi aggiunse, riguardo alla possibilità accennata dal dott. Baschieri e « dal prof. Zanetti, che cioè nella miscela usata dal Sabbatani di citrato trisodico « e cloruro calcico, si avesse la formazione di un composto citro-calcico, nel quale « il calcio non si trovava allo stato di ione, che egli ha consultato un egregio « collega chimico, il prof. Plancher, assistente del prof. Ciamician, il quale con- « fermò quanto egli aveva sostenuto. In detta miscela si trovano probabilmente « quattro sali e non due o uno solo, certamente poi il calcio si trova là dentro « ancora allo stato di ione, perchè trattata la soluzione con ossalato di ammonio, « si ha precipitato di ossalato di calcio. Ritiene quindi che l'asserzione del dot- « tor Baschieri e del prof. Zanetti non sia esatta. »

Facilmente si rileva da questo resoconto, e altro non ne ha avuto il collega Sabbatani, che il mio era semplicemente un giudizio aprioristico che il collega Plancher aveva confermato con la sua indiscutibile competenza, la quale io aveva citato unicamente in contrapposto alle asserzioni di due altri chimici non meno riputati.

Oggi il Sabbatani parla al pubblico di « *un risultato ottenuto da Novi,* » di « *un equivoco che ha condotto Novi a fare un'esperienza diversa e che l'ha portato ad una conclusione erronea.* » A me preme affermare, che io non ho fatto nessuna esperienza, che non sono incorso in nessun equivoco, che non sono stato portato a nessuna conclusione erronea.

In verità io avrei potuto osservare, che data pure la mancanza di precipitato, come apparisce dalla esperienza riportata ancora dal Collega nella sua risposta, e che io non aveva rilevato, ciò non dimostrava punto la scomparsa dell'*ione-calcio*, ma poteva benissimo interpretarsi con l'ammettere una condizione di solubilità dell'ossalato di calcio così formantesi.

Se infatti nelle soluzioni date di citrato trisodico e cloruro calcico, la precipitazione non si osserva secondo l'esperienza del Sabbatani, quando i rapporti di quantità delle rispettive soluzioni sono: 6 a 1 — 3 a 1, ma sì appena essi divengono 2,9 a 1, ciò può ben interpretarsi come dovuto non già a scomparsa dell'*ione-calcio* e quindi a mancata formazione di ossalato di calcio per l'aggiunta dell'ossalato di ammonio, ma al fatto, che l'ossalato di calcio così formantesi resti sciolto nel menstruo contenente in quei dati rapporti il citrato trisodico.

Ma io non ho che esposto *una induzione*, e il resoconto della Società medica di Bologna (fascicolo citato, pag. 605) sta a dimostrare, che avendo io richiesto al Sabbatani, che cosa egli pensasse di somministrare all'animale di esperimento quando iniettava la miscela di citrato trisodico e cloruro calcico, ebbi in risposta che ciò con sicurezza non si poteva dire, ma che *egli era più propenso* ad ammettere un equilibrio molecolare.

Baschieri e Zanetti hanno allora data ragione al Sabbatani, più tardi, invece, il Plancher ha dato ragione a me, che ammettevo dovessero avvenire in seno a quella mescolanza fenomeni di doppia decomposizione.

Ora, io non posso permettere che il Sabbatani annunci errori di osservazioni, che io non ho fatto, non ho voluto far mai, e neppure immaginato di fare; non posso permettere che ciò sia pubblicato, quando nè io, nè per me il resocontista ha parlato altro che di apprezzamenti.

In quel resoconto appariva anche chiaramente che a me era parsa strana la identità di risultati dell'acetato e del cloruro di calcio, direttamente deposti sulla corteccia cerebrale o sui muscoli, perchè questi sali hanno proprietà fisiche notevolmente diverse e danno irritazione locale diversa, ma il collega Sabbatani mi ha assicurato che la identità c'era ed io non ho più detto parola. A me pareva e par tuttora straordinaria la dimostrazione dell'antagonismo fra citrato di sodio e cloruro di calcio, fatta ponendo le soluzioni volta a volta sulla corteccia, citrato e calcio, che propriamente dovrebbero entrare non solo nella cellula nervosa, ma ancora nella compagine chimica dei suoi costituenti, come ammette il Sabbatani (pagina 604 del suo riassunto nel *Bollettino* sopracitato), entrare e uscirne a vicenda per determinare così il variare della funzione.

Però dacchè i fatti son fatti, io non son punto dubbioso sopra di essi, ma solamente sulla loro interpretazione e mi sono permesso questa rettifica unicamente a giustificazione del riserbo col quale mostrai di accogliere il concetto del collega Sabbatani, a cui mi lega un'amicizia ed una stima, che non hanno bisogno di nessuna prova.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C — L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno IX. Roma, maggio 1902 Vol. IX-M. (fasc. 6).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto della II. Clinica medica della R. Università di Napoli
diretto dal prof. A. Cardarelli

Di un caso di morbo di Addison con revivescenza del timo ed ipertrofia della tiroide e della pituitaria

per i dottori

SERGIO PANSINI e UGO BENENATI

coadiutore e prof. incaricato di semiologia medica — assistente della II clinica medica

(*Continuazione e fine, vedi fasc. 5*).

§ 3. — Considerazioni patogenetiche.

L'ingrandimento delle ghiandole sanguigne (timo, tiroide, pituitaria) era di reale ipertrofia. — Il rapporto tra la cachessia bronzina e la lesione surrenale; la scoperta di Addison. — Considerazioni sulla casistica della malattia: casistiche di Ball e di Lewin. — Effetti della distruzione sperimentale degli epinefrii. — Il morbo di Addison è malattia surrenale: la lesione dei plessi addominali, quando esiste, è consecutiva. — Ragioni anatomiche ed embriologiche della facile diffusione del processo dalle capsule ai plessi. — Le crisi dolorose e viscerali sintoma della compartecipazione morbosa dei plessi. — Impossibilità dell'assenza normale delle capsule; la traslocazione delle capsule; l'atrofia. — Il morbo di Addison è intossicazione interna; l'astenia e suoi caratteri; effetti dell'intossicazione sul sistema nervo-muscolare e sugli altri organi.

Abbiamo creduto necessario fare precedere queste brevi considerazioni sul nostro caso allo scopo di dilucidare alcuni punti della sintomatologia; ora possiamo conchiudere dalla sintomatologia e dall'autopsia: melanodermia, pigmentazione melanica delle mucose accessibili, astenia, dolenza lombo-addominale, crisi gastriche, coma: tubercolosi delle capsule surrenali, riviviscenza del timo, ipertrofia della tiroide e della pituitaria, ipertrofia della milza. Le alterazioni dei reni, del fegato, del pericardio s'intende che sono secondarie, ed il significato di queste alterazioni sarà meglio inteso in fine delle nostre considerazioni. Il caso dunque sintomatologicamente considerato si pone come caso tipico di morbo di Addison,

ed anatomo patologicamente come caso di distruzione delle capsule surrenali: *il reperto nuovo è l'ipermegalia delle altre glandole sanguigne.* Avanti di discutere il valore di questo reperto, è lecito dimandarci:

1° Era quella una vera ipertrofia delle glandole sanguigne?

2° Se era tale, ha essa connessione con la necrosi delle capsule surrenali o non è piuttosto un fatto casuale?

Alla prima dimanda si risponde sicuramente che era vera ipertrofia. L'ipertrofia era dimostrata dalle dimensioni aumentate dei varii organi, dall'aspetto giovanile microscopico degli elementi specifici delle varie glandole. È vero che del timo si può sempre riconoscere le tracce anche negli adulti e nei vecchi, in mezzo al grasso del mediastino anteriore (Waldeyer), e che alcuna volta il timo può essere persistente; sembra anzi dimostrato che dalla persistenza del timo dipenda, nei più dei casi, la morte fulminea per cloroformizzazione; ed è vero pure che la tiroide può essere ingrandita frequentemente, e che a tale ingrandimento non si può dare alcuna spiccata importanza. Quanto alla ghiandola tiroide, è anche vero che il distinguere lo stato normale dal patologico è molto difficile: per esempio, al Brissaud non è riuscito di trovare differenze tra la tiroide dei basedowiani e quella di individui comuni. Lo stesso si può ripetere per la glandola pituitaria, anch'essa assai variabile per volume e per costituzione (Schönemann), senza dire che tanto l'anatomia patologica, quanto l'istologia normale di questi organi è stata non dirò negletta, ma certo non fu finora il campo preferito dei ricercatori. Pure è vero che macroscopicamente tutte e tre queste ghiandole, tiroide, timo e pituitaria erano ingrandite, e che tutte e tre mostravano al microscopio i caratteri di parenchimi giovani ed in istato di vivace attività funzionale; ed allora perchè l'ipertrofia di queste glandole è contemporanea? Ove si fosse trattato dell'ingrandimento esclusivo di una di esse, il fatto poteva non prendersi in considerazione: ma perchè l'ipertrofia è multipla e contemporanea? Un fatto analogo fu riscontrato da uno di noi in un caso di anemia perniciosa progressiva venuto al tavolo anatomico, che presentava sulla linea alba e sullo scroto un oscuramento notevole della cute e dei picchiettamenti scuri sulle labbra e sulla mucosa geniena; in quel caso la capsula surrenale destra era atrofica, la ghiandola tiroide, al microscopio, era di aspetto giovanile o ringiovanita: il reperto allora era unico, sicchè non parve potesse trarsi alcuna conclusione, ma fu emesso il sospetto che potesse esistere un'azione di compenso tra le capsule surrenali e le altre cosìdette glandole chiuse. Il caso attuale giunge in proposito, ma prima di trattare del possibile rapporto fra le capsule surrenali e le altre ghiandole sanguigne, è necessità di risolvere la questione del rapporto ancora discusso tra lesione delle capsule surrenali e morbo di Addison, e quindi la questione della fisiopatologia delle capsule surrenali.

Il rapporto tra la malattia o cachessia bronzina e la lesione surrenale fu visto felicemente da Addison (1855); Addison, nello stesso tempo che stabiliva una nuova entità morbosa, ne scopriva pure la sede ed intravide d'un colpo la funzionalità vitalisssima delle capsule surrenali. Quali ragioni avessero portato Eu-

stachio (1563), lo scopritore delle capsule surrenali, ad attribuire ad esse la fabbricazione dell'*atrabile*, che gli antichi supponevano elaborata invece nella milza, non ci è riuscito di riscontrare, ma varrebbe la pena di conoscere. Forse l'autore fu colpito dal gran numero di arterie, che nel numero di 15 a 20 variamente vi pervengono dall'arteria frenica, dalla celiaca, dall'aorta addominale, dall'emulgente. Certo è che fino a tempi meno lontani, fino all'Addison, le capsule furono ritenute organi sprovvisti di qualunque funzione. Anche recentemente il maggiore sviluppo dell'organo nella filogenesi e negli stadii embrionali ha lasciato credere che esso non fosse altro che un rappresentante disteologico. Addison invece vide netto il rapporto e colpì felicemente l' importanza funzionale delle capsule: giova in comprova ricordare il titolo del suo lavoro *On the constitutional and Local Effects of Disease of the suprarenal Capsules* (London 1855). Forse la questione è stata sviata dopo quella memorabile pubblicazione: il certo è che neppure adesso è esaurita, quantunque l'immenso numero di fisiopatologi e di clinici ritengano oggi come Addison chiaramente vide 46 anni addietro.

Ci è stato chi anche del morbo di Addison ha cercato fare una *nevrosi* (Rosenbach); una malattia profondamente cachetizzante e quasi inevitabilmente e costantemente mortale può essere una nevrosi? per fortuna son pochi quelli che hanno così pensato, nè sappiamo che alcuno oggi osi sostenere più questa tesi. Tutta la questione oggi si riduce tra la *dottrina surrenale*, che fu emessa da Addison e sostenuta da Hutchinson, e la *dottrina nervosa* o meglio *simpatica*, la quale fu emessa da Schmidt e popolarizzata brillantemente da Jaccoud e sostenuta da Guttmann, da Jürgens ecc.

Così posta la questione, la soluzione spetta, come si comprende subito, in primo luogo alla casistica: e qui dobbiamo citare le due casistiche più ricordevoli, quella di Ball (*Maladie bronzée*, Dictionn. enc. di Déchambre) e quella di Lewin, entrambe accuratissime; quella di Lewin, posteriore, è più ricca di quella di Ball, che in cambio è più chiara. Di entrambe le casistiche noi facciamo tesoro per tutti i casi, che non ci è riuscito di poter riscontrare sull'originale o sopra di esatti e fedeli riassunti.

Ci piace muovere dalla casistica di Ball (è a premettere che all' epoca di quella pubblicazione la melanodermia era considerata come carattere fondamentale della malattia): orbene il Ball distingue:

a) Melanodermia con lesione delle capsule surrenali: 183 casi; sono tutti casi di vero morbo di Addison;

b) Melanodermia senza lesione delle capsule surrenali: 25 casi. Eppure di questi 25 casi, due di Simpson Lombard mostrano, benchè non abbastanza chiari, i segni di lesione surrenale (tubercolosi; aspetto nerastro, consistenza friabile, rammollita). Altri sono sicuramente da escludere che si tratti di vero morbo di Addison, come i due casi di Tigri (probabilmente melanodermia da malaria; melanosi della milza e del fegato), quello di Mitchel (cancro del peritoneo, della pleura, dell' intestino) e l'altro di Pollock e Fuller, dove si trattò di eczema generale comparso 15 settimane avanti della morte, e divenuto melanico negli ultimi tre giorni: altri sono assai dubbi per la pregressa sifilide (Puech), per la contemporanea cirrosi del fegato (Sloawe, Parker e Harley) e le complicazioni di questa, come ascite, ittero o anche per diabete pancreatico. Resterebbero così 15 casi, di cui alcuni non sono abbastanza chiari, come quello di Biermer in persona di tisico avanzato, in cui la

melanodermia comparve subitamente (?). In tal modo contro 183 casi autentici di malattia di Addison notati da Ball, si può contrapporre appena 15 di melanodermia con le capsule surrenali sane, nei quali soltanto due o tre volte fu eseguito un accurato esame microscopico.

c) Ma è utile di dare una scorsa alla terza tabella di Ball: in questa tabella sono annoverate le lesioni più varie delle capsule surrenali senza melanodermia. Tolto un caso (Martini e Mortone) in cui si parla di assenza congenita delle capsule, un caso di cancro della capsula (Forster) senza esame degli altri organi, ed uno di Walmann di morte con cachessia cardiaca, emorragia recentissima della capsula surrenale, la quale potè pur essere la cagione della morte, restano 70 casi, dei quali:

27 sono di neoplasie maligne delle capsule surrenali con cachessia generale e metastasi maligne negli organi più importanti in quasi tutti i casi. Come riconoscere in siffatti casi nella cachessia cancerigna la cachessia Addisoniana? Anche ci fosse stata la melanodermia, che non è caratteristica e che per altro mancava, questa poteva essere attribuita alla carcinosi. In moltissimi casi esistettero i dolori lombo-addominali e in molti anche i vomiti, spesso attribuibili alle riproduzioni negli organi addominali; come riconoscere l'astenia caratteristica in mezzo ai fenomeni della cachessia cancerigna? Rolleston e Mark hanno raccolto recentemente un buon numero di tumori maligni delle capsule surrenali: il carcinoma primitivo delle capsule è straordinariamente raro ed è secondario di altri organi: il sarcoma men raramente è primitivo (24 su 1050 autopsie), e se primitivo si diffonde specialmente al fegato e di qui altrove; nell'un caso e nell'altro il quadro clinico della neoplasia surrenale si perde nell'altro della carcinosi e della sarcomatosi generale;

15 sono di cachessia tubercolare per diffusione generale della tubercolosi, o per tubercolosi miliare acuta o per esaurimento da ascessi freddi. Si comprende che tolta la melanodermia, non è facile vedere l'astenia nella cachessia tubercolare; eppure in qualcuno di quei casi la malattia è riconoscibile per la debolezza generale pronunciata e rapida e per contemporanei dolori lombari (Rees), in un altro (Murchison) dalla morte subitanea.

19 casi si possono non tenere in grande considerazione per la mancanza di storie cliniche;

in 9 la malattia è più che probabile o per la morte subitanea (Mors Davey, Bruge, Hechford) o per l'astenia e gli altri fenomeni.

Si aggiunga infine per spiegare i pochi altri casi residui che alcuna volta le capsule surrenali possono essere disfatte per rammollimento cadaverico, essendo questi organi i più facili a risentire gli effetti della putrefazione addominale (Virchow).

Per conchiudere, contro 183 casi positivi di lesione delle capsule surrenali della casistica di Ball si oppongono pochi casi di melanodermia, in cui l'analisi macroscopica delle capsule surrenali risultò negativa. E per converso nei casi di lesione di capsule surrenali senza melanodermia, lì dove non esistono complicazioni tali che il quadro della lesione surrenale si oscura e si perde nel quadro della malattia (tubercolosi diffusa, neoplasma maligno diffuso), il morbo di Addison si riconosce dal suo segno fondamentale, che è l'astenia, e da altri segni importanti, come la morte improvvisa ovvero i peggioramenti rapidi e letali e non giustificati da sufficiente ragione.

Alla stessa conclusione si arriva se ci avvalghiamo della più ampia casistica di Lewin: per limitarci alla malattia di Addison, escludendo 104 casi di malattia non seguiti da autopsia, perchè o migliorati o perduti di vista, abbiamo 136 casi di malattia tipica, di cui 68 con caratteristica lesione delle capsule surrenali, più 30 in cui all'affezione surrenale era congiunta tubercolosi polmonale, più 3, in cui eravi complicanza di tubercolosi più o meno generale, più 35, in cui eravi affezione delle capsule non tubercolari, ma di altra natura con impegno più o meno degli altri organi. Contro di questo numero di casi (136) è con-

trapposto una casistica di 25 casi di melanodermia con capsule sane. Di questi 25 casi, chi li legge attentamente sia pure nel breve ma esatto resoconto può dubitare che non si sia trattato di morbo Addison, ovvero che le capsule fossero lese:

il caso (Greenhow) deve ritenersi accompagnato da lesione delle capsule surrenali, perchè le capsule surrenali erano impicciolite e contenevano all'interno delle masse dure bianche calcaree;

il caso di Peacock, in cui Hutchinson nega che le capsule surrenali sieno state bene osservate;

il caso di Mieszkowski evidentemente è un tumore pigmentato;

i due casi di Tigri, già considerati nella casistica di Ball, sono melanosi di malaria;

il caso di Virchow di sola autopsia, dove il cadavere era melanodermico;

sei casi sono sospetti per pregressa sifilide o per pregressa itterizia.

Sottratti questi casi, ne restano dunque soltanto 10, alcuni dei quali sono dubbi abbastanza.

Abbiamo perciò una casistica di oltre il 90 0/0 di casi con alterazioni delle capsule surrenali.

Anche nella casistica di Lewin si legge con profitto la tabella dei casi di lesione tubercolare delle capsule surrenali (64); in almeno 15 di quelli trova riconoscibile il morbo di Addison o alla rapida morte, o all'entrata subitanea del coma mortale o alla sproporzione tra l'esito letale ed il rimanente reperto anatomo patologico: in 25 di quelli non era possibile di sceverare il quadro della malattia addisoniana dal rimanente quadro morboso.

Lo stesso deve dirsi di 34 casi di affezione carcinomatosa delle capsule: in 25 di questi è impossibile discernere i segni funzionali dell'affezione surrenale dalla sindrome della carcinomatosi. Pure lì dove le localizzazioni carcinomatose sono scarse, la malattia si riconosce; tra questi uno importante è di Rees: è un uomo di 38 anni, con tosse, debolezza, dimagrimento cachessia, vomito e segni di carcinoma gastrico, morte in 25 giorni. Neoplasma delle due capsule, alcune ghiandole lombari ingrossate, cuore, stomaco, fegato, milza, reni sani: alcuni focolai metastatici nel pulmone. Un altro importantissimo caso è di Hüber: cameriere, di anni 62, da 6 anni dolori nell'ipocondrio destro, frequenti accessi di brivido; i dolori all'ipocondrio destro calmati con sanguisugio; quindi debolezza, inappetenza, sonnolenza, secchezza della cute, stimolo al vomito per le grandi quantità di bibite. Vomito di liquido mucoso, lingua impatinata, coprostasi. Dolore alla pressione dell'ipocondrio destro, urina scarsa concentrata, spesso con sedimento di urati, 14 giorni prima della morte abbondante mughetto alla bocca. All'autopsia un tumore della grandezza di una noce nell'ipocondrio destro, dovuto ad echinococco multiloculare della capsula surrenale destra. Che cosa di più innocente di una cisti da echinococco della grandezza di una noce? la piccola cisti, ma distruttrice della capsula surrenale, era stata la causa unica della morte.

Non vogliamo più lungamente insistere in questo studio sulla casistica; dalla casistica di Lewin (311 casi della 1ª + 561 della 2ª = 872 casi) si ha dunque l'88 per °/₀ dei casi con lesione di capsule surrenali. Una casistica (rifarla è lavoro impossibile) bisogna accettarla come l'autore la riporta; pure, se quella casistica si va, per quanto è lecito, a discuterla sulle storie riassuntive riportate, risulta che per la percentuale è ancora più alta: oltre il 90 °/₀ dei casi. Ora il valore della statistica sta nel suo risultato complessivo e delle eccezioni bisogna tener poco conto; tanto più che la casistica di Ball e quella di Lewin all'incirca si equivalgono. Vogliamo dire che senza una più minuta critica, innanzi all'imponenza dei numeri bisogna già ritenere la questione risoluta nel senso che la malattia di Addison è dovuta a lesione delle capsule surrenali, e per ciò ritenere

1° che dove si tratti di vero morbo di Addison, le capsule surrenali siano lese anche che sembrino sane;

2° che nei casi dove le capsule surrenali sono lese, si tratti di morbo di Addison, anche se la sintomalogia non sia chiara.

3° che bisogna dubitare che sieno casi di morbo di Addison quelli in cui la sintomatologia lascia credere a morbo di Addison e all'autopsia non si trovano lesioni delle capsule surrenali.

La questione dunque è risoluta in massima positivamente ed esclusivamente tra morbo di Addison e lesione delle capsule surrenali; ossia tra sintomatologia ed anatomia patologica. A derimere le piccole differenze, che turbano l'accordo completo, interviene la fisiologia sperimentale.

Come furono felici le osservazioni e le vedute di Addison, così furono felici le conclusioni degli esperimenti di Brown-Séquard (1856): la morte inevitabile degli animali in poche ore dopo l'estirpazione doppia delle capsule cioè ancora prima che non la produca l' estirpazione bilaterale del rene; la morte, secondo Brown - Séquard, accade molte volte anche per l'estirpazione o per lo schiacciamento di una sola capsula. I risultati di questi esperimenti furono oppugnati da Gratiolet e da Philippeaux, da Berruti e Perosigno: ma la sperimentazione ulteriore ha complessivamente confermati quei risultati. La morte per estirpazione delle capsule surrenali è costante in tutti i vertebrati, anche nei vertebrati inferiori, come nelle rane (Abélous e Langlois): la morte è dovuta all' insufficienza capsulare, poichè non accade se ne viene estirpata una sola (almeno nelle rane), e gli effetti della distruzione parziale sono proporzionati al grado e all'estinzione della lesione:

la morte è ritardata dall'iniezione degli estratti capsulari o ritardata dagli innesti di capsule surrenali:

il sangue degli animali mostra proprietà tossiche (specialmente verso animali di recente scapsulati).

Questi risultati sono all'incirca concordi, e varii solamente secondo la differenza degli animali, la grandezza degli organi in rapporto della taglia degli animali, secondo il procedimento operatorio, e persino secondo la stagione (nelle rane morte rapida in 48 ore nell'està, 12-13 ore nell' inverno). L'estirpazione delle glandole surrenali dimostra le capsule surrenali essere organi essenziali della vita e dimostra chiaramente che tolte le capsule surrenali segue una profonda e letale intossicazione dell'organismo; non riproduce il morbo di Addison, poichè nell'uomo la lesione surrenale nell' immenso numero dei casi è di natura cronica, e poi la fisiologia dimostra che il quadro della decapsulazione è vario secondo gli animali, sicchè una identità di risultati è impossibile; ma in alcuni animali (ratti di fogne) si è ottenuta perfino una pigmentazione della cute e degli organi (Boinet).

Non importa per ora entrare nelle indagini più minute eseguite dai fisiologi circa la natura di questa intossicazione; ne sarà detto qualche cosa più innanzi. La casistica da una parte dunque dimostra che il morbo di Addison è legato in più del 90 % dei casi a lesione delle capsule surrenali: la più larga sperimentazione attribuisce d'altra parte un còmpito funzionale di primo ordine a queste glandole: e poichè le capsule surrenali sono glandole sanguigne o chiuse, segue

che la secrezione interna delle medesime è indispensabile alla vita. Se si paragona gli effetti della decapsulazione a quelli della tirodectomia sperimentale, si vedrà una certa somiglianza, ma pure qualche differenza: l'indispensabilità delle capsule surrenali per la vita dell'organismo è eguale che delle tiroidi, e la morte per decapsulazione accade in più breve tempo che per tirodectomia; forse la decapsulazione è più simile, per celerità di maleficio, all'asportazione delle paratiroidi, come risulta dagli esperimenti assai attendibili di Vassale e Generali, di Mossu e di Lisena. Un fatto pare stabilito: che l'avvelenamento che segue alla decapsulazione è paralizzante, come il curaro (Abèlous e Langlois, Sepino), delle placche motrici, e che esso è simile al veleno che produce la fatica (Albanese): in conclusione, la fisiologia a completamento della clinica dimostra l' eccellenza funzionale delle capsule surrenali, e, per quanto gli studii attuali ancora permettono, dimostra ancora una certa specificità di funzione nelle medesime. Ed allora logicamente risulta che le malattie delle capsule surrenali non sieno facilmente confondibili con quelle di altri organi.

È tempo cioè di discutere definitivamente se il morbo di Addison possa avere altra sede che le capsule surrenali: e tutta la questione si riduce a ben considerare il valore della dottrina, che pone la causa della malattia nei gangli semilunari e celiaco.

Non vale la pena, crediamo, di intrattenerci sulla dottrina che vuole riporre in una lesione dei nervi splancnici e dei plessi mesenterici l'origine del morbo di Addison; per quanto importanti gli attributi funzionali che si vogliono ammettere in quei nervi ed in quei plessi, si può mai credere che la malattia di Addison dipenda in primo luogo lesione di quelle formazioni? In concreto dunque la così detta dottrina morbosa del morbo di Addison si riduce alla dottrina solare e celiaca, dottrina emessa da Schmidt, accettata da Jaccoud, da Guttmann, da Fleiner e Burger. Ed anche qui la decisione spetta all'anatomia patologica ed alla casistica.

In dieci casi raccolti dalla statistica di Ball (183 casi di morbo di Addison) con lesione dei gangli, in tutti contemporaneamente alle lesioni del simpatico esistono lesioni delle capsule surrenali; ci pare necessario citare gli autori: (Monro, Schmidt, Van Andel, Meyer, Habershon, Stark, Hayden (due casi), Sanderson e Wolf.

E nella seconda statistica di Lewin sono riportati quindici casi di lesioni dei gangli congiunte con lesioni delle capsule surrenali (Gull, Sonderson, Burdon Sanderson, Ross, Landerer, Henrot, Verardini, Ehrlich, Jürgens, Nothagen, Jacksch, Jurgens, Walter Pottien, Leichtensten); contro dei quali son riportati due casi con affezione dei plessi, senza che sia detto in che stato si trovavano le glandole surrenali, ed uno di Jürgens, dove temiamo che non si sia trattato di aneurisma dell'aorta addominale con turbamenti gastrici e dolori lombo-addominali. L'autore trova affetti i plessi, ed integre le capsule, ed egli stesso dubita se si tratta o no di morbo d'Addison.

Inoltre possiamo citare oltre dei precedenti i casi di affezione dei gangli semilunari con contemporanea lesione delle capsule surrenali: Boogard, Coopland, Payne, Virchow, Fränkel (A), Greenhow, Meinhardt, Bortsch, Guttman, Kuhlmann e Rinfleisch, Sonthey, Alezais e Arnold, Lancereaux, Réné Marie, etc.

Invece furono ritrovati sani i nervi ed i plessi in ben sedici casi: Martineau, Child,

Williams, Chatin, Van der Corput, Heslop, Schüppel, Virchow, Rossbach, Schottes, Wolff (H), Pepper, Edes, Goodhart, Thompson, Haberson, Guermonprez (due casi), Eppinger, Foà, Cacciola, Lethulle, Shar, Hansemann, Judson, Bary, Sergent, et Bernahrd.

In conclusione e lasciando da parte lo studio oramai prolungato della casistica, nei casi di morbo di Addison con lesione dei plessi, questi sono congiunti a lesioni capsulari; le lesioni capsulari ed il morbo di Addison possono decorrere senza lesione dei plessi. Se la lesione dei plessi solare e celiaco può esistere e può mancare nel morbo di Addison, è chiaro che non è la lesione dei plessi il fondamento anatomico della malattia; senza dire che la lesione riscontrata dei plessi è varia, ora di atrofia, ora di ipertrofia, ora di altro. I plessi adunque possono compartecipare al processo, e vedremo subito le molteplici cagioni di questa compartecipazione, ma non sono essi la sede della malattia. Non sappiamo con precisione quanti sono i casi che si riportano di morbo di Addison con integrità completa delle capsule ed affezione esclusiva dei plessi: un caso notevole è di Raymond, che abbiamo voluto leggere sull'originale; ora in quel caso c'era melanodermia, affezioni gastriche e dolori lombo-addominali, e l'analisi del sangue dimostrò alterazioni leucemiche; se trattavasi di leucemia, poteva non essere morbo di Addison, quantunque non sia chiaro dacchè provvenisse la pigmentazione anormale della cute; i vomiti ed i dolori lombo-addominali dipendevano dall'affezione dei plessi nervosi.

È facile trovare le ragioni della frequente compartecipazione dei plessi alla lesione surrenale; la prima è di stretta vicinanza, essendo le capsule surrenali in diretto rapporto con i gangli semilunari: la capsula di destra n'è appena allontanata dalla vena cava, la seconda è invece in diretta continuazione di tessuto nervoso. Il rapporto non è solo anatomico, ma pure embriologico. Come si conosce, la sostanza corticale delle capsule surrenali prende origine (Balfour) dal corpo interrenale impari, che è un gettone mesodermico, mentre la sostanza midollare proviene da corpi pari, che si originano dal simpatico e che penetrano secondariamente nella sostanza corticale. Recentemente Aichel fa dipendere le capsule surrenali, porzione corticale e porzione midollare, da propaggini del rene primitivo (mesonefro), ma ammette che sempre accade in esse una immigrazione di cellule simpatiche; e si mantiene la continuità diretta tra il plesso midollare della capsula e il plesso pericapsulare col prossimo ganglio semilunare. Invece Vincent Swale ritorna validamente a sostenere l'antica opinione di Balfour. In qualunque modo, la sostanza midollare contiene sempre gran quantità di elementi nervosi; sicchè, il plesso midollare costituisce quasi per intero la sostanza midollare della ghiandola, onde si spiega che le capsule surrenali sieno state ritenute come gangli nervosi (Bergmann): anche nelle capsule succenturiate la sostanza midollare non manca mai, ed è della stessa origine e natura (Ulrich). Il certo è che Kölliker ha potuto contare sulla capsula destra non meno di trenta filetti nervosi: sicchè la capsula surrenale si può considerare come un plesso nervoso circondato da una corteccia epiteliale; anzi è uno strato od una scorza epiteliale rinchiudente un plesso nervoso e circondato alla sua volta da

una rete nervosa, dal plesso pericapsulare: il plesso pericapsulare è una diretta e non interrotta continuazione col plesso semilunare. Vuolsi anche che nelle cellule non ganglionari della sostanza midollare si riconosce (Penza) un apparato filamentoso vescicolare analogo a quello che Golgi ha descritto come caratteristico nelle cellule nervose.

Un'affezione morbosa dunque delle capsule surrenali è naturale che si continui nei plessi semilunari e solare. Non si comprende come Sappey sostenga che le capsule surrenali sono sprovviste di linfatici; invece non mancano, e nella sostanza midollare essi formano un plesso intrecciato col plesso venoso attorno alla vena centrale (Luciani). Non sappiamo se una parte di questi linfatici passano pei linfatici dei gangli nervosi, ma stante la continuità degli organi il fatto si può ritenerlo per sicuro. Del resto neppure si richiede, perchè ammessa la continuità nervosa, questa basta per la diffusione inevitabile del processo dalle capsule ai gangli nervosi, essendo il perinervo e l'endonervo delle lacune linfatiche. Un reperto di d'Arrigo, riportato da Caporale, ci sembra importantissimo al proposito: nel caso riferito da Caporale, il d'Arrigo trovava abbondanti bacilli tubercolari nei tubercoli delle capsule ed una abbondantissima disseminazione dei bacilli senza ancora tubercolosi nei gangli semilunari. Ed aggiungeremo ancora un'altra ragione per la diffusione del processo: i gangli semilunari e solare sono la sede frequente di capsule surrenali succenturiate, sulla cui importanza diremo tra poco: ma fin da ora s'intende che come ci è continuità nervosa dai gangli alle capsule, così ci può essere continuità glandolare dalle capsule ai gangli.

Quando si rileggono le autopsie dei casi di morbo di Addison con lesioni dei gangli addominali, costantemente si trova notata la particolarità, che erano presi i nervi che dai plessi si recano alle capsule, ovvero che un tessuto fibroso comune involge le capsule ed i gangli prossimi, e talvolta i nervi più importanti come gli splancnici. Così possiamo citare i casi di Alézais e Arnaud, di Shar, di Lanceraux, di Réné Marie, etc. Ma i due casi di Fleiner ci sembrano sotto questo punto di vista i più importanti: il primo di tubercolosi delle capsule, il secondo di sarcoma di una capsula e consecutivo dei gangli semilunari. In entrambi esisteva un'infiammazione cronica, che movendo dalle capsule surrenali, risaliva ai gangli semilunari ed agli splancnici, e poi su ai cordoni del simpatico fino ai gangli spinali: ed è a notare che il Fleiner ritiene che il morbo di Addison dipenda da una lesione del simpatico, lesione per lo più comunicata ad esso dalla capsula surrenale. Si parla persino di qualche caso in cui la degenerazione nervosa era salita ancora più in alto fino alle radici spinali (Jaquet) ed ai cordoni spinali (Jürgens). Non mettiamo in dubbio il fatto, benchè ci pare che la degenerazione degli elementi spinali, quando accade, può trovare altra origine, come vedremo. Ci sembra dunque bene dimostrato che l'infiammazione e l'alterazione dei plessi addominali è sempre consecutiva nel morbo di Addison; e secondarie sono tutte le lesioni che si possono trovare nel sistema nervoso centrale o periferico nei casi di morbo di Addison (Brauer).

D'altra parte, se si consulta la fisiologia, non vediamo quale relazione passa, non diremo secura ed indiscutibile, ma neppure plausibile tra i grandi plessi

addominali ed il morbo di Addison: la funzione di quei plessi è finora a noi quasi ignota: ma quale relazione può passare tra l'astenia generale e l'alterazione dei plessi? Qualunque sia la loro funzione, un' azione devono averla di certo sui visceri addominali: ma come possono essi avere un rapporto col grado della forza muscolare che è un fatto dovuto ai nervi volontari ed ai muscoli, e più propriamente ai muscoli stessi? Si può concepire i grandi gangli addominali come ricettacolo di forza muscolare sia in via diretta che indiretta?

Altri autori pensano che la pigmentazione della cute e delle mucose accessibili non accade nel morbo di Addison, quando i plessi e gli splancnici sono sani, con che l'attribuzione dei nervi nel morbo di Addison è abbastanza ridotta. Ma neppure questo rapporto tra lesione dei grandi gangli addominali e melanodermia è abbastanza dimostrato. Ove l'affezione dei nervi fosse costante nella melanodermia Addisoniana, il numero dei casi in cui all'autopsia doveva verificarsi l' alterazione dei gangli e dei nervi addominali sarebbe molto maggiore. Diremo più innanzi che il fatto della pigmentazione ci sembra più in rapporto alla sanguificazione alterata.

Una manifestazione ben chiara da attribuirsi ai plessi sono i dolori lombo-addominali, la presenza dei punti dolenti, le crisi gastriche, le crisi intestinali (stitichezza, diarrea). Nella tabe dorsale si ha come nel morbo di Addison lo stesso quadro: accessi di dolori lombo-addominali, crisi di vomiti, di diarrea e di coprostasi; come nell'atassia locomotrice le crisi gastro-intestinali sono congiunte alle crisi dolorose, oppure sono dissociate, e le une e le altre sono crisi nel vero senso della parola, vale a dire compariscono d' assalto, cessano bruscamente e sono accompagnate da uno stato di prostrazione nervosa solenne e certe volte da algidità accidentale. Queste crisi del morbo di Addison corrispondono veramente a talune gastriche o intestinali della tabe dorsale accompagnate da collasso tale, quale può aversi nella febbre malarica perniciosa o nel colera (Marie). La somiglianza completa tra le crisi tabetiche e le crisi addisoniane dimostra che le crisi addisoniane dipendono dall'affezione dei medesimi nervi che nelle tabe: per spiegarle non occorre ammettere una indispensabile compartecipazione dei plessi semilunari, solare e celiaco, basta la affezione inevitabile dei plessi proprii delle capsule midollari e pericapsulari. Non abbiamo prove per poter finora dalla violenza e dalla forma dei dolori e delle crisi cavare un criterio per la compartecipazione dei grandi plessi all'affezione surrenale: a *priori* sembrerebbe che là dove ci è contemporanea affezione dei grandi plessi, le crisi debbono essere più imponenti e con irradiazioni dolorose diffuse. Ma certo non è vero l'opposto, poichè possono bastare le alterazioni dei plessi proprii surrenali per ottenere questo effetto, e dalla limitata lesione surrenale l'eccitamento può diffondersi o riflettersi anche lontanamente. Un fatto risulta evidente, ed è che le irradiazioni dolorose per effetto delle affezioni dei plessi capsulari o ganglionari accadono secondo una legge già stabilita da uno di noi (Pansini) a proposito delle affezioni del plesso cardio aortico e che è applicabile a tutti i plessi del simpatico:

Le irradiazioni simpatiche per affezione dei nervi simpatici accadono nel campo

di distribuzione dei nervi spinali corrispondenti alle comunicazioni spino-simpatiche dei nervi simpatici affetti. Così s'intendono i dolori lombo addominali delle affezioni dei plessi capsulari e dei plessi addominali. Una più chiara dimostrazione ne sarà data quanto prima a proposito di una aneurisma dell'aorta addominale (Pansini); secondo la stessa legge accade anche la localizzazione dei punti dolenti per affezione del simpatico (nel morbo di Addison *punti dolenti* di Merkel e di Ebstein). I fenomeni dolorosi dunque, le crisi gastriche ed intestinali, i dolori in forma peritonitica (Ebstein), questi sono i fenomeni addebitabili ai nervi ed ai gangli addominali (sia capsulari, sia prossimi); anche ai plessi crediamo siano da attribuire alcuni disturbi della urinazione, che si sono verificati in qualche caso, come nel nostro; e nel nostro caso, poichè i polmoni e le pleure erano sanissimi, anche la tosse deve riferirsi ad irritazione dei plessi (tosse addominale). Altrettanto del singhiozzo. In tutti i rimanenti fenomeni del morbo di Addison sono da alterate funzioni delle capsule surrenali, da insufficienza surrenale.

Il morbo di Addison è dunque inconfondibile con altra malattia ed è sempre di provenienza surrenale; ciò che talvolta ha potuto indurre in errore è la melanodermia, la quale grossolanamente presa può essere confusa:

a) con la melanodermia malarica, come fu assai probabilmente dei casi di Tigri;

b) con la melanosi di tumori maligni, come nel caso di Nieszkowki;

c) con la nuova forma di cirrosi, la cirrosi pigmentata, e col diabete bronzino (Hanot e Chauffard, Létulle); e con l'ittero nero (Laquille);

d) con alcune melanodermie sifilitiche (Richardière). Cantarano ne descrisse due casi, nei quali a prima vista si poteva pensare a malattia di Addison;

e) con la melanodermia per scorbuto (Byron Bramwell) o per altra simile discrasia sanguigna;

f) con la melanodermia dei vagabondi; perciò ci è parso utile di riportare l'interessante caso già descritto;

g) con alcune colorazioni tossiche, quali per argirismo, come casi riportati da Byrow Bramwell ed Hutchinson; o per arsenico (Schleringer, Wiersen), e forse pure per piombo (Lessar);

h) con alcune forme non bene spiegate, ma ben accertate di *melanodermia ereditaria* (Variot);

i) con la pigmentazione melanodermica della gravidanza. Talvolta nella gravidanza, oltre la colorazione fosca delle areole delle mammelle e della linea alba e dei genitali, ci è colorazione bruna del volto e del petto. La *maschera gravidica*, e la cute più colorita della gravida se si congiungono ai vomiti, all'anemia e cachessia gravidica possono veramente trarre in inganno (Péter). La ragione della pigmentazione cutanea della gravidanza ci è affatto ignota, ma se per spiegare un tal sintoma si è invocata la irritazione dei gangli nervosi addominali, si può altrettanto invocare l'azione delle capsule surrenali turbate dal fatto meccanico della gravidanza.

Per comprendere tutto il morbo di Addison nell'orbita delle malattie surrenali dobbiamo eliminare ancora difficoltà:

1° Si riportano casi di morbo di Addisson con assenza di capsule surrenali. Sono pochissimi, e si riducono, se non andiamo errati, ai casi di De Martini, Spenderer, di Schett, Fletscher. Apprendiamo da Roloff ben 12 casi di atrofia estrema delle capsule surrenali nel morbo di Addison; talvolta fu quasi impossibile di ritrovarle (Goodhart), altra volta una fu introvabile e l'altra atrofica (Monti), altra volta entrambe piccolissime e quasi invisibili (Roloff, Guttmann, Hebb, Goodhat, Davy) o sostituite da un accumulo di grasso (Legg. I. Wickman, Coopland, Senator) o da una semplice capsula fibrosa (Barlow). Ai precedenti possiamo aggiungere ancora un caso più recente di Risal, in cui le capsule erano assenti.

2° Si parla di casi normali con assenza di capsule surrenali; ma tutto il discorso fatto finora dimostra l'importanza vitale delle capsule surrenali. Come ne sarebbe possibile l'assenza? Lo sperimentalismo dimostra che in tutti i vertebrati la decapsulazione è mortale: e la clinica dimostra che basta l'emorragia capsulare, sopratutto dei bambini, per aversi la morte. In molti casi sperimentalmente basta l'asportazione di una sola capsula a produrre la morte: e del pari in molti casi di morbo di Addison la lesione capsulare è unilaterale. È possibile una trasposizione delle capsule in altro luogo dell'addome, non un'assenza, come or ora vedremo. I casi di morbo di Addison con assenza delle capsule surrenali devono dunque interpretarsi come casi in cui, ora per atrofia vera da surrenite interstiziale, come nei casi di Monti e Hadden, o per probabile pregressa tubercolosi, come in quello di Goodhart, le capsule sono così ridotte da essere scomparse o quasi. Non deve far meraviglia che ciò possa accadere anche per tubercolosi: s'immagini la caseificazione completa di una capsula ed il riassorbimento consecutivo: resterà appena una piccola cicatrice. Se alla ricerca dell' organo si va senza tutte le debite cautele e si procede, come abitualmente, all'isolamento del fegato, allo strappo del tubo gastroenterico e dei nervi, si comprende che quel piccolo tratto residuo facilmente può sfuggire e diventare irreperibile. Una assenza in individui sani delle capsule surrenali, data l'estrema importanza del loro funzionare, è impossibile: è vera solamente negli acefali, come avevano rilevato Morgagni ed hanno poi Bischoff e confermato poi Hewson, Merckel e Cooper. Che se fosse vero che in individui normali le capsule surrenali possono mancare, e se fosse sicuramente dimostrato, che esiste anche un solo autentico caso di morbo di Addison con assenza vera delle capsule surrenali, lo studio patologico dovrebbe essere rivolto alle capsule succenturiate, ovvero al trasloco delle capsule. Le capsule surrenali infatti possono essere allogate completamente nel rene, e sopratutto nel polo superiore (Ulrich, Klebs, Weinberg), ovvero per infiammazione vengono legate al polo superiore del rene (Rokitanski) o parzialmente nascoste nel rene (Ulrich). La disseminazione di capsule surrenali accessorie (Morgagni) negli organi addominali è grandissima e frequente: così Klebs le trovò pel primo nel rene; e sono questi germi abberranti delle capsule surrenali nel parenchima renale il luogo di origine di moltissime neoplasie renali (Grawitz, Lubarsch, Marchand, Askaniscki, Gatti, d'Antona).

Capsule succenturiate si sono rinvenute nel legamento largo, e confuse con ovaie accessorie (Pilliet e Veau, Marchand, Schmorl, Targerff);
nel testicolo (Schmorl, Drago);
nell'epididimo e lungo il deferente (Wiesl);
nell'ovaio (Schmorl, Lodi);
nel fegato (Schmorl);
nei plessi semilunari e solare (Aikel, Schmorl, Rockintanski);
lungo la vena soprarenale e la spermatica interna (Lubarch)
e perfino nei sacchi erniari.

Oggi anzi dagli embriologi si vuole sostenere che la *glandola carotidea* in alto e la *coccigea di Lushcka* in basso abbiano la stessa origine delle capsule surrenali (Schwale Vincent): fatto embriologico concordante con prove fisiologiche (Oliver e Schaefer) e con prove istochimiche (Stilling e Kohn). Vuolsi perfino che di capsule surrenali accessorie se ne possa trovare fin dentro l'antro di Higmoro (Aichell). *Esiste dunque un apparato surrenale di cui le capsule surrenali sono gli organi i più importanti e le propaggini sono largamente e variamente disseminate, sovratutto negli organi addominali.* Secondo gli studii di Stilling l'asportazione delle capsule principali porta ipertrofia delle capsule accessorie.

È alle capsule surrenali traslocate, che bisogna rivolgersi se mai si parla di assenza vera di capsule surrenali; ed ove mai esistesse una vera assenza di capsule siano pure traslocate, è alle capsule succenturiate che bisogna rivolgersi. Se mai esistano casi di lesione ben assodata delle capsule surrenali senza morbo di Addison, bisognerebbe ricercare diligentissimamente se un compenso non sia stato mantenuto dalle capsule accessorie.

Si può dunque sulla base dei fatti circoscrivere il morbo di Addison alle malattie delle capsule surrenali come Hutchinson, subito dopo Addison, avea chiaramente veduto. L'importanza e l'eccellenza dell'organo si dimostrano dal fatto che gli effetti della lesione dell'organo sono i medesimi, qualunque sia la forma della lesione. Lo stesso quadro fondamentalmente infatti si ha per tubercolosi, che è la più frequente lesione, per neoplasia, non che per sifilide, (Virchow, Barensprung, Hecker, Merkel), per infiammazione interstiziale (Monti, Haddon), per atrofia semplice (Charlin Philips, Pansini), per cisti semplice (Burghart), per cisti da echinocco (Huber, Rees, Davaine), per emorragia (Mattei e Andrew), per suppurazione acuta (Meinhardt, Janowski, Nimeyer, Chwosteck). Si può applicare alle capsule surrenali quello che Charcot diceva per i centri nervosi: la sede è tutto, la forma della lesione è indifferente. Ciò serve a dimostrare l'alto grado di differenziazione raggiunto dall'organo. Un'altra prova dell'eccellenza e della singolarità dell'organo crediamo che si può ricavare dal fatto, che nell'immenso numero dei casi l'affezione è bilaterale, quale che sia il processo, tubercolosi, neoplasia, infiammazione interstiziale, atrofia e persino emorragia. Per niun altro organo doppio o bilaterale accade tanta simmetria patologica, forse neppure pel rene e pel polmone, quantunque questi organi si uniscano nei loro dotti escretori. La singolarità di costituzione e di funzione diventa adunque

ragione della *disposizione locale* alla malattia: da cui la grande frequenza della bilateralità dell'affezione.

Della lesione delle capsule i fenomeni si distinguono in *locali* e *generali*: i fenomeni locali (lasciando da parte quelli, che si possono avere per grandi tumefazioni dovuti ad ascessi o a neoplasie), sono i dolori, e sono dovuti alla lesione dei plessi. Meglio che locali sono irradiati, come abbiamo detto, e la irradiazione è lombo-addominale; nei casi acutissimi la irradiazione è anche peritoneale (Ebstein e Rendu), talvolta verso gli arti inferiori (Kahlden), altra volta anche verso la spalla (Wood); oppure sono veri fenomeni riflessi, come il vomito, la stitichezza, la diarrea in forma critica. Dalla diminuita funzione dell' epitelio surrenale dipendono i *fenomeni generali*; il primo effetto è sul sangue, ossia sulla crasi di esso, ma a noi sfugge in che quest'alterazione chimica consiste, come ugualmente ignoriamo che cosa sia il secreto dell'organo surrenale. Gli effetti dell'autointossicazione o dell' insufficienza capsulare, che non sono d'intossicamento da neurina (Tinozzi), come si sostenne da alcuni autori, sono evidenti, e si manifestano in primissimo luogo sul sistema neuromuscolare, poi sugli altri organi.

L'astenia è la forma manifesta, costante, dominante di questa intossicazione endogena; veramente non può essere intossicazione nel senso di una sostanza nuova che si produce, poichè le capsule vengono distrutte. È invece una sostanza normalmente elaborata, che manca o è difettiva: è insufficienza nel vero senso della parola. Sotto questo aspetto il morbo di Addison trova un riscontro nell'insufficienza tiroidea, che si manifesta come mixedema e cachessia strumipriva. Ora, come non ci è nota la sostanza secreta delle capsule surrenali, non ci è noto neppure l'ufficio che essa compie; è una sostanza neutralizzatrice dei veleni che si formano nell'organismo, è sostanza eccitatrice dei centri nervosi, ovvero compie l'un ufficio e l'altro?

Non si conosce neppure se la sostanza elaborata sia unica o anche multipla; sull'esempio della multiplicità di funzione della tiroide, corrispondente alla differenza anatomica e morfologica delle due parti (tiroidi e paratiroidi), da alcuni si è proclivi ad ammettere una funzione per la sostanza midollare ed un'altra per la corticale (Vincent Swale), e ciò è probabile. Qualche autore anzi si spinge a voler ritenere varia la funzione dei due differenti strati della sostanza corticale. Finora a noi è ben palese l'effetto della difettiva funzione surrenale che propriamente è l'astenia, cioè di stanchezza enorme muscolare. Ben considerata l'astenia non può attribuirsi a difetto volitivo, se la coscienza è integra, nè a difetto di conduzione, perchè le vie di conduzione sono sane, molto meno a vizio di coordinazione: l'astenia ha dunque i caratteri di esaurimento muscolare, e gli esperimenti confermano questo modo di vedere, poichè la decapsulazione ha effetti analoghi a quelli del veleno o dei veleni della fatica: infatti l'astenia addisoniana mostra all'ergografo gli stessi caratteri che l'esaurimento muscolare (Abélous e Langlois). Inoltre gli animali decapsulati si stancano rapidissimamente e reggono male alla fatica (Albanese).

Quando gli animali decapsulati sono al periodo preagonico, l'applicazione anche fortissima di una corrente galvanica sul nervo non determina contrazioni

muscolari, mentre applicata direttamente al muscolo, questo si contrae (Abêlous e Langlois): il sangue di animale (cane, cavia, rana) decapsulato, inoculato ad animali sani dà lo stesso effetto muscolare: l'effetto dunque è simile a quello del curaro, che agisce non sui nervi, ma sulle terminazioni nervose motorie (placche motrici). Le placche motrici pare sieno il luogo di scelta dell'intossicazione; ma non esse solamente, poichè, ove l'intossicazione è di grado elevato, anche gli altri elementi nervosi sono presi più o meno variamente. Tutto l'apparato nervoso è il luogo di azione dell'insufficienza surrenale: i vomiti ci sembrano in gran parte fenomeno dovuto all'irritazione dei plessi addominali per l'affezione propria delle capsule, benchè possano pure dipendere dall'intossicazione. Gli altri fenomeni sono: il tremore, le scosse fibrillari (Rendu), gl' indormentimenti inferiori, la paraplegia brusca (Casteigne), talvolta nella forma di nevrite ascendente acutissima, simile alla paralisi ascendente di Landry (Rendu), deliri (Phye-Smith), convulsioni epilettiche (Dénarier, Phye-Smith), crisi meningee, accessi apopletiformi, fenomeni cerebellari (Dénarier), fenomeni coreiformi (Broadbent). Ma i fenomeni più frequenti sono il *coma*, il *delirio* e l'*algidismo.* L'azione dell'intossicazione sui nervi può palesarsi, oltre che coi sintomi funzionali già descritti, anche con lesioni constatabili all'esame anatomico; nel nostro caso eravi l'iperemia dei gangli alle base del cervello, altra volta anche di più, come sperimentalmente hanno verificato Etteinger e Nageotte, e come talvolta si riscontra all'autopsia (Brauer, Bianchini): degenerazione dei cordoni posteriori (Jürgens, Babes, Kalhden e Bonardi), cromatolisi delle cellule spinali e delle piramidali corticali (Amabilino), encefalite subacuta (Kippel) ecc.

Gli effetti dell'azione tossica si manifestano anche negli altri organi: nel caso nostro un'azione tossica cronica, ma non antica, si rivelava nel fegato coll'aumento del connettivo periacinoso (vedi fig. 8), ed un'azione acuta svoltasi negli ultimi giorni della malattia, era manifesta sul parenchima epatico (atrofia acuta) e sul rene (rigonfiamento torbido diffuso del rene). Sicchè il quadro finale del coma ha per punto di partenza l'insufficienza surrenale, e si complica infine con l' insufficienza epatica e surrenale.

Nell'intossicazione generale ci sembra di trovare la ragione sufficiente del versamento siero-ematico riscontrato nel pericardio.

Preso così nel suo insieme il quadro dell'insufficienza surrenale, esso è molto somigliante all'uremia per ricchezza e per varietà di sintomatologia; al pari dell'uremia essa è di forma acuta e cronica, e se l'intossicazione è cronica, si affaccia di tanto in tanto in forma di crisi violente.

A parte dunque l'astenia, fenomeno fondamentale (benchè in qualche caso eccezionale sia mancata anch'essa) e la melanodermia, ch'è un fenomeno, che cercheremo d'illustrare fra poco; l'insufficienza surrenale largamente considerata somiglia molto all'uremia.

§ 4.

Le proprietà normali del succo surrenale: antagonismo col tiroide. I possibili compensi all'insufficienza surrenale: fatti clinici e sperimentali. — La melanodermia: suo rapporto colla lesione surrenale; la genesi del pigmento cutaneo — Dottrina connettivale e dottrina epiteliale della melanodermia — Il pigmento cutaneo normale è di origine autoctona: nel morbo di Addison tale potere è esaltato — Rapporto tra il potere cromogeno della cute e quello cromogeno e cromolitico delle capsule.

Gli epinefri sono dunque organi importanti e vitali per lo meno quanto i rognoni: la loro importanza vitale vien dimostrata, 1° dagli effetti prontamente letali se le capsule si distruggono, e dagli effetti lentamente mortali se le capsule sono cronicamente consunte come accade nella caseificazione delle capsule così frequente nell'uomo; 2° dall'azione del succo surrenale. Con dosi elevate di estratti di capsule, iniettate sotto la cute si possono avere effetti velenosi: tremiti muscolari, paralisi di origine centrale, emorragie, dispnea, convulsioni asfittiche, ematuria, ipotermia ed infine la morte (Vincent Swale). Due proprietà emodinamiche dell'estratto capsulare sono cospicue: il ritardo e l'ampiezza delle contrazioni cardiache-sfigmogenia di Fränkel (Bardier, Forlanini, Gottlieb, Fränkel), e la restrizione delle arterie periferiche (potere ipertensivo): quest'ultima proprietà è così notevole che l'estratto delle capsule surrenali può servire in pratica come ottimo anemizzante (Dor, Darier, Velich) e come ottimo emostatico (Oliver, Lewitte Bates). Se non ci portasse lontano dall'argomento, sarebbe il luogo di fermarci a considerare tutta l'importanza di questi fatti: la ghiandola tiroide per l'opposto è senza dubbio la fabbrica di sostanze vaso-dilatatrici, come dimostrano i fatti dell'ipertiroidismo (tachicardia, dilatazione dei vasi periferici), e l'estratto di timo provoca pure accelerazione del polso per abbassamento della pressione e paralisi dei vaso-costrittori (Svahle); mentre la capsula surrenale è la fabbrica di sostanze vaso-costrittive ed irritanti del vago centrale. Abbiamo altrove data dimostrazione come l'azione del succo tiroideo è paralizzante sul centro bulbare del vago (Pansini); esiste invece una azione opposta sul bulbo, esercitata dalla capsula surrenale (irritante del vago), poichè il ritardo del polso dopo l'iniezione dell'estratto surrenale manca se si taglia il vago (Cybulsky). Un'altra azione viene esercitata sulla termogenesi, il cui centro, come si sa, a sua volta è bulbare, ovvero è nel ponte: l'abbassamento termico negli addisoniani è frequente, e nei cani decapsulati si può verificare abbassamento termico di perfino sei o sette gradi (Berdoch e Pall); è azione antagonista di quella ipertermizzante del succo tiroideo. Nelle glandole sanguigne dunque si fabbricano le sostanze, che stimolano variamente i così detti centri automatici. Finora si conosceva solamente essere l'acido carbonico l'eccitante del centro bulbare del respiro: oggi risulta che sui centri vitali agiscono i succhi delle glandole interne. È curioso intanto, che nel morbo di Addison non si ha manifesta tachicardia, nè dilatazione vasale periferica, come dovrebbe accadere per l'assenza di sfigmogenina. Ciò basta a intendere come la fisiologia delle capsule surrenali è ancora oscura, e che le conchiusioni sperimentali non si può, senza riserva, trasportarle sul terreno clinico. Certo è che le capsule surrenali sono organi im-

portanti quanto i reni, forse più dei reni stessi: se si paragona, per esempio, la durata media di una tubercolosi renale con quella della tubercolosi surrenale, si può giudicare della differenza: lo stesso se si paragona la durata della nefrite interstiziale cronica e quella dell'atrofia surrenale. Ora, se il rene ha organi di compenso nella cute, nel fegato, nell'intestino, nello stesso pulmone, le capsule surrenali, apparati di non minore importanza, hanno per caso organi di compenso? Ecco la questione che si apre alla mente, considerando il nostro caso contrassegnato dalla rivivescenza del timo, dal ringiovanimento tiroideo, dalla ipertrofia della pituitaria. Si ha ragione per ritenere che l'ipertrofia di questi altri organi sanguigni sia in rapporto con la distruzione delle capsule surrenali? Nel nostro caso non ci pare vi possa essere altra ragione dell'ipertrofia delle altre glandole sanguigne: i casi consimili ancora constatati sono rari, cioè:

il caso di Schmidt, giovane di 14 anni, morto di malattia addisoniana, con timo ipertrofico;

il caso già ricordato di Pansini;

il caso di Bell Fletchner: uomo di 43 anni, morbo di Addison, lesione delle capsule surrenali, tiroidea ingrandita;

il caso di Descroizille con ipertrofia del timo;

il caso di Weinberg e Turquet: malattia sviluppatasi rapidissimamente per cancro simmetrico delle due capsule, riproduzione nel verme inferiore: ipertrofia del tiroide e della pituitaria.

Non sappiamo se esistono altri casi: bisogna però considerare che questi organi, nelle ordinarie autopsie, spesso sono andati trascurati, finchè non n'è stata dimostrata l'alta importanza funzionale e vicariante.

Il Boinet non ha notato costante, ma ha visto frequente nei ratti che resistono alla decapsulazione doppia per settimane, e talvolta anche per mesi, l'ipertrofia considerevole della milza, del tiroide e talvolta del timo. Si comprende che in altri animali non possa accadere altrettanto, perchè la morte per decapsulazione è rapidissima e non dà tempo a reazione da parte degli organi vicarii. Il collega ed amico Crispino si occupa sperimentalmente della questione, e ne farà conoscere a suo tempo i risultati. Anche l'ipertrofia della milza nel caso nostro non può avere altra spiegazione: sembrò al taglio microscopico, che si trattasse di degenerazione amiloide: ai tagli microscopici la degenerazione amiloide non risultò nè con la reazione alla tintura di iodo, nè con quella del *bleu* di metile. Se dunque deve darsi alcun significato nel nostro caso all'ipertrofia della milza, questa, a nostro avviso, non può essere che di vicarietà.

Il nostro modo di considerare è confermato da altre considerazioni:

1° La frequenza della rivivescenza del timo nel morbo di Basedow (Marie, Weigert) e talvolta l'ipertrofia delle glandole linfatiche (Gowers, Pansini) lascia supporre giustamente in questa malattia una cooperazione ghiandolare. È vero che la malattia di Basedow è, se mai, un ipertiroidismo, e che in tal caso non si comprende la ragione della ipertrofia del timo; ma poichè la funzione del timo non è ancora nota, nè la vera natura del morbo di Basedow è ancora del tutto chiara, bisogna non tanto sottilizzare sulle ragioni del fatto, quanto accettare

il fatto com'esso sta: nel morbo di Basedow, con una disturbata azione di una glandola sanguigna (tiroide), coincide talvolta la riviviscenza di un'altra glandola sanguigna, del timo.

2° La combinazione, benchè rara, di morbo di Addison con morbo di Basedow (Oppenheim).

3° L'acromegalia è congiunta assai spesso a rivivescenza del timo e ad ipertrofia del tiroide (Pineles). Uno di noi (Pansini) discusse altra volta sulla patogenesi dell'acromegalia, e non si mostrò propenso a ritenere che quella strana malattia dipendesse da una ipersecrezione della pituitaria, opinione non mutata finora Ma resta sempre il fatto che nell'acromegalia, da qualunque ragione essa dipenda, accanto all'ipertrofia pituitaria esiste una ipertrofia frequentissima del timo, tante volte del tiroide, spessissimo delle amigdale: ciò vuol dire che nel contegno delle glandole sanguigne ci è un concerto anatomico e funzionale, se di aiuto, di compenso o di antagonismo o di equilibrio, è difficile a determinare.

4° La terapia surrenale, che talvolta ha giovato nel morbo di Addison (Jones, Binger, Sydney e Phear Arthur. Mareglani, Dupeigue), taluna volta ha giovato nel morbo di Basedow (Oliver Cravy, Salis Cohen), e d'altra parte si riportano casi di miglioramento o di guarigione del morbo di Basedow col trattamento timico (Todd, Oven, Solis Cahen).

Presi questi fatti insieme, la spiegazione data da noi al nostro caso sembra razionale e fondata sui più recenti dati scientifici. Solamente è a domandarsi, se una siffatta ipertrofia delle altre ghiandole sanguigne nel morbo di Addison sia se non costante, almeno frequente.

La risposta potrà essere data dalle osservazioni ulteriori: certo è che finora le ghiandole sanguigne sono state tenute in considerazione minore di quanto compete al loro alto significato funzionale. È lecito di ritenere che questo potere di compenso non si svolga se non in individui relativamente giovani, ed in casi di malattia a corso cronico, tale cioè che dia tempo che il processo di ipertrofia si svolga: e sopra tutto deve richiedersi nelle ghiandole sanguigne la capacità alla rigenerazione ed all'ingrandimento, che è in dipendenza di condizioni non valutabili e peculiarmente embriologiche.

Non abbiamo parlato finora della melanodermia, che ci è parsa questione da trattare a parte.

Il rapporto tra la malattia di Addison e la melanodermia non si discute: la melanodermia non è assolutamente costante, ma almeno nella forma di pigmentazione puntiforme essa si ritrova in circa l'85 per cento dei casi: anzi in sul principio si volle fare di essa il carattere proprio della malattia e da quel sintoma si volle dare il nome più adeguato alla malattia (morbo bronzino); in qualunque modo è il sintoma più impressionante e più specioso della malattia. Dicemmo già che la melanodermia non dipende da affezione dei nervi e dei gangli addominali, come taluno ha sostenuto: c'è melanodermia in tantissimi casi in cui i nervi furono trovati sani. Se il morbo di Addison, come abbiamo cercato di dimostrare, dipende da lesione delle capsule surrenali, segue che tra

la pigmentazione della cute e la lesione surrenale passa un indiscutibile rapporto: il rapporto opposto che corre tra la comparsa dei tumori melanotici e la depigmentazione della cute e dei capelli e dei peli negli animali, specialmente nel cavallo.

Negli animali da esperimento la melanodermia per decapsulazione dev'essere assai rara; in circa 150 esperimenti a Nothnagel non riuscì ottenerla: solamente a Boinet è riuscito talvolta di produrla nei ratti di fogna. Malgrado la mancanza di una chiara conferma sperimentale, il fatto sussiste lo stesso: il corso della malattia anzi dimostra che la melanodermia procede a tappe o a crisi, come la malattia stessa. In alcuni casi di lesione acuta delle capsule surrenali, la pigmentazione è comparsa rapidamente in pochi giorni; p es. tra l'emorragia delle capsule e il macchiettamento della cute o delle mucose sono passati pochi giorni: ecco un'osservazione clinica che vale un esperimento Il rapporto tra la melanodermia e la lesione capsulare è dunque indiscutibile.

Come accade la melanodermia addisoniana? è il pigmento del sangue, che alterato nella malattia di Addison, più o meno trasformato va a depositarsi nelle cellule profonde dello stato di Malpighi? ovvero è un aumento locale, epiteliale del pigmento?

La questione è difficilissima, perchè si connette intimamente con quella della genesi del pigmento negli strati epiteliali.

Da che Nothnagel scovrì la presenza di cellule pigmentate nel derma (*cromatofori* di Leydig) nel morbo di Addison, tutti gli autori ripetono, che il pigmento sia formato nel sangue, e che di qui per mezzo dei leucociti passi nel derma e poi per mezzo dei cromatofori è deposto negli elementi dell'epitelio basale o germinativo del reticolo di Malpighi. Il fatto della presenza dei cromatofori nel derma degli addisoniani è indiscutibile: è confermato da Riehl, da Kahlden e dalla nostra osservazione; e dai dermatologi è lo stesso fatto confermato anche nei sani nel perineo in vicinanza dello sfintere anale. Solamente il Riehl, avendo nel morbo di Addison trovato delle ecchimosi dermatiche, ha sostenuto che dall'emoglobina travasata nei punti emorragici si formasse, fuori dei vasi, la melanina, la quale i corpuscoli mobili connettivali andrebbero a deporre negli strati profondi dell'epidermide. Ma, allora, come ben nota il Kahlden, in ogni caso di melanodermia dovremmo trovare ecchimosi: e le ecchimosi cutanee non sarebbe necessario di andare a ricercarle col microscopio, sui pezzi cadaverici, dove niun altro le ha riscontrate, ma dovremmo vederle ad occhio nudo sul vivo: e tali ecchimosi non si riscontrano.

Questa dottrina della *genesi dermica del pigmento epidermico* è sostenuta da molti istologi, e viene ripetuta come per l'epidermide anche per la pigmentazione dei peli (Kölliker, Rettener, Eber, Riehl, Karg): in altri termini l'origine del pigmento epitetiale sarebbe sempre melanodermica.

Se il pigmento fosse nel morbo di Addison già preformato nel sangue, noi dovremmo trovare perfetta somiglianza o analogia tra melanemia malarica e quella Addisoniana. Ora si consideri che nella malaria il pigmento melanico si trova già nel sangue per effetto della trasformazione che nei corpuscoli rossi inducono i plasmodii malarici; i granuli di melanina vengono assorbiti dai corpuscoli

bianchi, e da questi il pigmento è variamente deposto negli organi, specialmente nella milza, nel fegato, nel midollo delle ossa, nelle glandule linfatiche e via dicendo. Tanto che noi possiamo la malaria riconoscerla anche dalla semplice presenza nei corpuscoli bianchi di granuli di melanina. Perciò nella malaria la pigmentazione della cute non dipende dall'aumento del pigmento del reticolo di Malpighi, ma da deposito nel derma. Invece nel morbo di Addison non troviamo presenza di pigmento nel sangue, nè negli organi: del po' di pigmento, che in alcuni casi noi troviamo negli organi nel morbo di Addison, troveremo la ragione tra poco Se la pigmentazione del reticolo di Malpighi dipendesse dal sangue, dovremmo trovare, come nella malaria, presenza di melanina nel sangue e deposito di melanina in tutti gli organi, e il grado di pigmentazione cutaneo proporzionato all'incirca al deposito pigmentato negli organi. Ora noi solamente nei vasi della cute abbiamo trovato qualche leucocito con granuli di pigmento: nulla di simile negli organi interni. È chiaro dunque che la melanosi malarica è ben'altra della melanodermia addisoniana: la melanosi malarica somiglia a quella che sperimentalmente si ha con l'antracosi: se si inietta sottocutaneamente agli animali solfuro di carbonio disciolto in olio, dopo una settimana si riscontra presenza di granuli finissimi di carbone nel sangue e negli organi, la cute compresa: e la deposizione dei granuli scuri accade nel derma, non nelle cellule epiteliali (Schwalbe). Molto meno è a pensare che la pigmentazione dipenda da alcun processo di effusione e di essudazione, come accade per esempio nelle dermatiti, nello scorbuto e nella sifilide: la cute nel morbo di Addison malgrado l'aumento della pigmentazione si mantiene in istato di integrità perfetta.

Piuttosto è a pensare all'altra possibilità, che il pigmento profondo del reticolo del Malpighi nella così detta cachessia bronzina non sia aumentato per proprio conto. La disposizione delle cellule apportatrici di pigmento disseminate nel derma non risolve la questione in alcun modo: se può sostenersi che i cromatofori escono dai vasi, percorrono gli strati del derma e penetrano fin sotto lo strato basale dell'epitelio di Malpighi, può sostenersi anche che i cromatofori assorbono i granuli di pigmento dall'ultimo strato del reticolo di Malpighi, trasmigrano nel derma fino ai vasi, e penetrano nei capillari. Al microscopio si vede l'aumento dei cromatofori attorno ai vasellini del derma e sotto allo strato germinativo del reticolo malpighiano. Se i cromatofori partano dai vasi, l'accumulo intorno ad essi ed al disotto dello epitelio di Malpighi si spiega nel senso che quello è punto di partenza e questo punto di arrivo: e viceversa, se si ammette che il punto di partenza sia sotto l'epitelio e quello di arrivo presso ai vasi. Una ragione sufficiente per ammettere che il punto di partenza non è dai vasi, sta già nel fatto che leucociti melaniferi si incontrano soltanto nei vasi della cute e non in quelli degli altri organi, e che la presenza di cromatofori si trova nel derma, non nel parenchima degli altri organi.

Il nostro caso di melanodermia da pediculosi giunge a proposito a derimere la questione. Se si dovesse in quel caso pensare a pigmentazione dal sangue, dovremmo trovare melanodermia in tutti i casi di anemia da inanizione, che poi era la vera malattia di quell'infermo. Molto meno si può pensare a qualche

effetto cronico, che la sporchizia e la pedicolosi possono esercitare per mezzo della cute sul sangue. Poichè i preparati dimostrano che la pigmentazione è dal reticolo di Malpighi e non è dal di fuori e che non è neppure dal derma: ecco dunque un caso evidente di aumento di pigmentazione dovuto ad irritazione locale. Precisare la maniera dell' irritazione ci sembra impossibile: dev'essere la lenta, cronica irritazione, che la pedicolosi assieme alla sporcizia determina sulla epidermide, ossia sulla parte viva di essa che è il reticolo di Malpighi, il quale reagisce a suo modo e secondo la proprietà delle sue cellule, con una più abbondante formazione di pigmento. Il soverchio pigmento vien dai cromatofori della cute portato verso i vasi del sangue e della linfa: il nostro caso di melanodermia dei vagabondi serve dunque a chiaramente dimostrare che la direzione del cammino dei cromatofori è dall'epidermide al sangue, non dal sangue all'epidermide. Infatti all'esame del sangue nol nostro caso mancava melanemia.

Chi dubitasse del cammino del pigmento dall'epidermide al sangue, una dimostrazione solenne, apodittica l'avrebbe da un fatto vero ed innegabile, per quanto non facilmente spiegabile, la depigmentazione rapida, e talvolta quasi istantanea nella cute e dei capelli, totale o parziale, in seguito allo spavento: l'imbianchimento repentino nei capelli di Maria Antonietta e quello di Tommaso Moore alla notizia della condanna di morte non sono fatti leggendari ma veri e confermati largamente dai dermatologi. Lo stesso è della comparsa rapida o quasi istantanea di macchie di vitiligo, per esempio, nel morbo di Basedow. Accade dunque un assorbimento rapido dall'epidermide e dalle appendici epidermiche del pigmento in esso deposto: questa è dimostrazione evidente del fatto che le cellule pigmentifere seguono un cammino dall'epitelio profondo al derma e di qui ai vasi sanguigni ipodermici.

S'intende che noi non intendiamo menomamente combattere o negare il fatto opposto, che i corpuscoli bianchi possono deporre il pigmento dal sangue nei tessuti: l'origine dermica o sanguigna o mesodermica dei pigmenti è fuori questione; si esagera però ritenendo che l'unica matrice del pigmento nell'organismo sia l'emoglobina; poichè anche in tal caso resterebbe a domandare: in quali organi si fabbrica l'emoglobina?

Indipendentemente dal fatto dell'origine sanguigna delle pigmentazioni dermiche, la dottrina della fabbrica propria del pigmento nelle cellule dell'epitelio è fortemente sostenuta da ragioni embriologiche, istologiche, patologiche.

Queste ragioni in breve si possono così riassumere:

1. Il pigmento si osserva nelle prime fasi dello sviluppo dell'uovo prima della segmentazione: dopo la formazione del blastoderma il pigmento è maggiore nell'endoderma e nell'ectoderma che nel mesoderma: in tutti e tre gli strati blastodermici esiste pigmento ancora prima della formazione del sangue e dell'apparato circolatorio, ossia prima della comparsa dell'emoglobina (Winkler).

2. La melanina dell'epitelio di Malpighi è elaborata in sito dal protoplasma cellulare per virtù propria, senza intervento di elementi estranei: alcuni istologi credono che la trasformazione sia del protoplasma epiteliale o dei suoi prolungamenti (Kromayer, Brault, Délepine), altri del nucleo, il che è meno probabile.

3. Trasportando degli innesti epidermici pigmentati sulla cavia su cute non pigmentata, la pigmentazione si diffonde dall'innesto alla periferia (Carnot).

4. I pigmenti melanici, che sono elaborati direttamente dalle cellule, non contengono ferro come quelli che provengono dal sangue (Brault, Oppenheimer) ma contengono solfo, che è dovuto a disfacimento di grandissima quantità di albuminoidi (Nenki).

5. Altra prova sta nella presenza di pigmento nelle cellule degli epiteliomi e dei carcinomi melanotici, che riproducono in luogo e nelle metastasi la configurazione delle cellule di Malpighi e la loro composizione chimica con la presenza del pigmento melanico. Tipo di questi neoplasmi è il carcinoma melanotico dei cavalli di razza araba.

Il pigmento dell'epitelio di Malpighi è dunque di fabbrica autoctona propria come anticamente si sosteneva, e come pensano Waldeyer, Schwalbe, Kaposi, Post. I nostri studi dimostrano che esso aumenta nel morbo di Addison e nella melanosi ftiriasiaca non per apporto dal sangue o dal derma, ma per esaltamento del potere del protoplasma dell'epitelio. E poichè di qui viene eliminato per la via del sangue, si spiega come nel morbo di Addison si possa trovare pigmento nei gangli linfatici (Castaigne) e raramente negli organi.

Da che dipende l'aumento di produzione di pigmento Malpighiamo nel morbo di Addison? Se, come dicemmo, la malattia di Addison non proviene che da insufficienza funzionale delle capsule surrenali, e la melanodermia è un sintoma se non immancabile del morbo di Addison almeno frequentissimo, il rapporto tra la pigmentazione dell'epitelio di Malpighi e la lesione surrenale è innegabile, e deve esservi un rapporto tra la funzione delle capsule surrenali e l'epitelio di Malpighi. Questo rapporto è ancora meglio dimostrato dal fatto delle pigmentazioni *à poussées,* che si verificano durante le crisi addisoniane e dalle pigmentazioni macchiettate, che hanno luogo nella cute per emorragie surrenali. Questo rapporto non può essere mantenuto che attraverso del sangue: o la turbata crasi del sangue agisce direttamente sull'epitelio Malpighi, sicchè se ne altera la formazione, ovvero l'alterata crasi sanguigna agisce sui nervi regolatori della pigmentazione cutanea, essendo nota una influenza dei nervi sulla cute e sul pigmento.

Ma bisognerebbe conoscere qual'è l'azione del pigmento e dell'epitelio di Malpighi. Se consideriamo la presenza del pigmento in qualunque organo o tessuto o liquido dell'organismo (sangue, fegato, bile, urine), i pigmenti tanto normali che patologici hanno sempre un alto significato funzionale.

Quale può essere il significato del pigmento cutaneo? Ha esso un semplice valore estetico? Francamente non pare, se si tien conto che la sua formazione costa una quantità colossale di distruzione di sostanze albuminoidi (Nenki), che esso è disteso sopra una così immensa superficie come è tutta quella cutanea, e che il pigmento passa nel sangue, come alcuni istologi sostengono e come i nostri studi confermano: per lo meno deve avere un alto significato di difesa contro i raggi luminosi e sopra tutto verso i raggi chimici.

Nel corso di queste considerazioni torna alla mente il fatto importante, che

il liquido tratto dalle capsule surrenali contiene un *cromogeno*, che all'aria prende colorito rosso carminio (Vulpian, 1857) e la cui presenza è confermata da Brunner, da Krukenberg e da Moore, e per alcune reazioni è simile alla pirocatechina (Krukenberg). Ed Arnold ha isolato dalle capsule surrenali del bue un pigmento per alcune reazioni distinguibile dall'emina e dalla bilirubina.

Fosse la sostanza pigmentale dell'epitelio di Malpighi, la secrezione interna dello stesso epitelio? O ne fosse una parte e nello stesso tempo l'indice? Ovvero è il pigmento una sostanza tossica elaborata dalla cute (Giard), che normalmente viene assorbita dal sangue e poi distrutta dalle capsule surrenali, come sospetta Carnot?

L'estratto surrenale iniettato alle rane ne dischiara il colorito della cute, secondo Garona e Morani; e in alcuni casi di malattia di Addison trattati coll'estratto surrenale si è visto notevolmente attenuare il colorito bruno.

Quando si pensa alla morte che sopravviene per scottature non tanto profonde quanto estese, viene il sospetto che la morte accada non per la soppressa secrezione esterna di un'ampia zona della cute, ma per turbata secrezione interna dell'epitelio della medesima, del quale gli elementi attivi sono le cellule del reticolo di Malpighi. Ci è alcun legame tra la funzione delle capsule surrenali e la secrezione interna dell'epitelio della cute? A noi pare di sì, e la dimostrazione sarebbe data dalla melanodermia del morbo di Addison. O può esservi azione di compenso tra la funzione surrenale e quella dell'epitelio di Malpighi?

Sono dubbi che sorgono nella mente, pensando allo stretto rapporto tra la pigmentazione addisoniana e l'insufficienza surrenale, tanto più, che come giustamente da più tempo (1875) Greenhow aveva osservato, i casi di morbo di Addison senza melanodermia sono notevoli per l'evoluzione rapidissima degli accidenti generali e mortali.

Ottobre 1901.

BIBLIOGRAFIA.

1. Abélous et Langlois. Arch. de Physiol. norm. et path., 1890-91.
2. Abélous et Langlois. *Maladie d'Addison. Tracé ergographique*, C. R. de la Soc. de Biol., 1893.
3. Achard. *Mort subite au cours d'une tuberculose caséeuse des capsules surrénales.* Sem. Méd., 1901.
4. Addison. *On the costitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules.* London, 1855.
5. Aichel. Sem. Méd., 1901.
6. Albanese. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, 1892.
7. Alézais et Arnaud. *Revue de Méd.*, 1891.
8. Amabilino. *Sopra un caso di M. di Addison con lesione dei centri nervosi.* Riforma medica, 1899.
9. Andrews. *Emorragia delle capsule surrenali in un bambino.* Riforma medica, 1898.
10. Arnaud. *Les émorragies des capsules surrénales*, Arch. de Méd., 1900.
11. Arnold. *Beitrag zur feineren Structur und dem Chemismus der Nebennieren.* Virchow's Archiv, Bd. XXXV.
12. Arnold. Virchow's Arch., Bd. XVIII.

13. Askanazy. *Die bösartigen Geschwülste der in den Nieren eingeschlossenen Nebennieren-keimen.* Ziegler's Beiträge, 1893.
14. Ball. *Maladie bronzée.* Dict. encycl. de Déchambre.
15. Bardier. *Action de l'extrait capsulaire sur le coeur du lapin.* Arch. de Physiol., T. X.
16. Barlow. Trans. of the path. Soc., XXXVI.
17. Bates. New-York med. Journal, 1896.
18. Bell-Fletscher. Assoc. Med. Journ., 1856.
19. Beneke. *Zur Lehre von der Versprengung der Nebennierenkeimen in die Nieren.* Zeigler's Beiträge, 1890.
20. Berdoch und Pall. *Zur Pathologie der Nebennieren.* Berl. klin. Woch., 1895.
21. Besnier. Sem. Méd., 1900.
22. Bianchini. *Due casi di morbo di Addison.* Gaz. degli Ospedali, 1900.
23. Bier. Münch. med. Woch., 1901.
24. Bonardi. Revue de Neurol., 1891.
25. Bouvier. *La tuberculose des capsules surrénales.* Thèse de Montpellier, 1899.
26. Bozzolo. *Sulla diagnosi precoce della tubercolosi polmonale.* Rivista critica, 1901.
27. Brauer. *Beitrag zur Lehre von den anatomischen Veränderungen des Nervensystems bei Morbus Addisonii.* Deut. Zeits. f. Nervenheilk., VII.
28. Bressy. *Contribution à l'étude des formes latentes de la Mal. de Addison,* Sem. Méd., 1901.
29. Bressy. *Contribution à l'étude des formes latentes de la maladie d'Addison.* Thèse de Paris, 1898.
30. Brissaud. Sem. Méd., 1895.
31. Brown-Séquard. *Influence heureuse de la transfusion du sang normal après l'extirpation des capsules surrénales chez le cobaye.* C. R. de Soc. de Biologie, 1893.
32. Brown-Séquard. Arch. gén. de Méd., 1856.
33. Burger. *Die Nebennieren und der Morbus Addisonii.* Berlin, 1883.
34. Burghart. Sem. méd., 1897.
35. Byrom Braumwell. Atlas of clinical Medicin. Edimburgh, 1891.
36. Cacciola. Gazzetta medica italiana, anno XXVII.
37. Cantarano. *Colorazione bronzina della cute per sifilide costituzionale.* Resoc. della Reale Acc. med. chir. di Napoli, 1886.
38. Capobianco. *Contribuzioni alla morfologia del Timo.* Giornale dell'Assoc. dei natur. e med., Napoli, 1891.
39. Carbone. *Su di un pigmento nelle urine nella malattia di Addison.* Giornale della R. Accad. med. di Torino, 1896.
40. Carnot. *Récherches sur le mécanisme de la pigmentation.* Thèse de Paris, 1896.
41. Caspary. Dermatologie-Annales, 1890.
42. Castaigne. *De l'élimination du pigment noir dans la Maladie bronzée.* Soc. anat. de Paris, 1897.
43. Charlin Philips. *Un cas de Mal. bronzée d'Addison avec simple atrophie des capsules surrénales.* Presse Méd., 1899.
44. Chatin. *Un cas de Mélanod. phthyriasique avec cachexie et pigmentation de la muqueuse buccale.* Sem. Méd., 1902.
45. Chauffard. Sem. Méd., 1894.
46. Chwostek. Wien. Klinik, 1850.
47. Cybulsky. *Sur les fonctions des capsules surrénales.* Gaz. lekarska, 1895.
48. Colasanti e Bellatti. *La toxicité des urines dans la Maladie de Addison.* Arch. Ital. de Biol., XXIII.
49. Combemale. *Diagnostic précoce de la tub.* Sem. Méd., 1899.
50. Coopland. Transact. of the path. Soc., XXXV.
51. Corona e Moroni. *Contribuzione allo studio dell'estratto delle capsule surrenali.* Riforma medica, 1898.
52. Crary. *The use of suprarenal capsule in exophthalmic goitre.* New-York Med. Journal, 1898.
53. Danlos. *Mélanod. phthyriasique avec pigment de la muqueuse buccale.* Sem. Méd., 1897.

54. Danlos. Ibidem, 1900.
55. Dawy. Trans. of the Path. Soc. of London, XXXIII.
56. De Martino (A). Compt. rend., 1856.
57. Dénarié. Loire méd., 1897.
58. Desnos. Gaz. des Hôp., 1892.
59. Dufour et Roques De Fonsac. *Neurasténie et capsules surrénales.* Presse Méd., 1899.
60. Dupairque. *Opothérapie surrénale chez les addisoniens.* Thèse de Paris, 1896.
61. Ebner. *Mikrosc. Studien über Wachsthum und Wechsel der Haare.* Sitzungberichte der Akad., Wien, 1887.
62. Ebstein. Deut. med. Woch., 1897.
63. Erichsen. Petersburg. med. Zeit., 1863.
64. Eppinger. Zeitschrift f. praktische Med., 1875.
65. Ettlinger et Nageotte. *Lésions des cellules du système nerveux central dans l'intoxication addisonnienne expér.* Soc. de Biol., 1896.
66. Fleiner. *Ueber die Veränderungen des sympathischen und cerebrospinalen Nervensystems bei der Addisonschen Krankeit.* Berl. klin. Woch., 1889.
— Id. Ibidem, 1891.
— Id. Deut. Zeit. f. Nervenheilk., 1892.
67. Flesch. *Ueber die Hypophyse einiger Saugethieren.* 58, Natur-forscher. Versammlung in Strassburg, 1885.
68. Fletscher. Assoc. Med. Journ., 1856.
69. Fletscher. Ass. Med. Journ., 1856.
70. Foà. Rivista Clinica di Bologna, 1879.
71. Forlanini. Atti della Soc. di Medicina interna, Congresso di Torino, 1898.
72. Gabbi. Rivista clinica di Bologna, 1886.
73. Gatti. *Ueber die von abgesprangten Nebennierenkeimen angehenden Nierengeschwülste.* Arch. für path. Anat., 1896.
74. Gioffredi e Zinno. *Contributo alla patologia del morbo di Addison.* Progresso Medico, 1895.
75. Goodhart. Trans. of the path. Soc. of London, XXXIII.
76. Gouget. *Maladie d'Addison.* Presse Méd., 1897.
77. Gottlieb. Arch. f. exp. Path., T. XX.
78. Gowers. *Handbuch der Nervenkrankeiten* (übersetzt von Grabe). Bonn, 1892.
79. Grawitz. *Die sogenannten Lypomen der Nieren.* Virchow's Archiv, 1893.
— Id. *Die Entstehung von Nierentumoren aus Nebennierentumoren.* Langebeck's Archiv, 1894.
80. Guermonprez. Thèse de Paris, 1875.
81. Hansemann. Berl. klin. Woch., 1896.
82. Hebb. Lancet, 1883.
83. Hecker. Monatsch. f. Geburtskunde, 1869.
84. Hiler. *De la mort subite dans la maladie de Addison.* Thèse de Paris, 1895.
85. Hüber. Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. IV.
86. Hüber. Deutsches Arch. für klin. Med., Bd. V.
87. Ianowski. *Un cas d'inflammation primitive suppurée bilatérale des capsules surrénales.* Gaz. lekarska, 1898.
88. Iones (Lloyd). *Notes on a case of Addisons's disease recovering during the administration of the extrait of suprarenal.* Brit. med. Journ., 1895.
89. Indson S. Bury. Lancet, 1897.
90. Jürgens. Berl. klin. Woch., 1884.
— Id. Berl. klin. Woch., 1885.
— Id. Berl. klin. Woch., 1888.
91. Jaccoud. *Maladie bronzée* dans le Nouveau Dictionnaire de Médecine et Chirurgie pratique, 1866.
92. Kahlden. Berl. klin. Woch., 1891.
— Id. *Beiträge zur path. Anat. der Addison'schen Krankeit.*, Arch. f. path. Anath., CXIV.

93. Kalinder et Babès. *Sur un cas de mal. de Addison, avec des lésions des racines spinales de la möelle.* Bull. de l'Ac. de Sciences, 1889.

94. Koloff. *Ein Fall von Morbus Addisonii mit Atrophie der Nebennieren.* Ziegler's Beiträge, 1890.

95. Kölliker. *Ueber die Entstehung des Pigmentes in dem Oberhautgebilden.* Zeit. f. Wissensch. Zool., 1887.

96. Klippel. Soc. névrol., 1899.

97. Lanceraux. Arch. gén. de Méd., 1890.

98. Lassar. Sem. Méd., 1885.

99. Legg. Lancet, 1885.

100. Leréboullet. Sem. Méd., 1899.

— Id. Ibidem, 1900.

101. Lermitte. Brit. med. Journal, 1899.

102. Létulle. Presse Méd., 1894.

103. Lewin. *Ueber Morbus Addisonii.* Charité Annalen, 1892.

104. Lodi. *Sopra un caso di germi aberranti delle capsule surrenali nelle ovaie.* La Clinica Chirurgica, 1901.

105. Lothringer. *Untersuchungen an der Hypophysis einiger Saugethiere und des Menschen.* Archiv. fur mikrosc. Anat. Bd. XVIII.

106. Lubarsch. *Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste.* Virchow's Arch., 1894.

— Id. *Ueber Abstammung gewisser Nierengeschwülste von embryonal abgesprangten Nebennierenkeimen.* Virchow's Archiv, 1894.

107. Marchand. *Beiträge zur Kenntniss der normalen und pathol. Anat. der Glandula carotidea und Nebennieren.* Festschrift für R. Virchow, Bd. I.

108. Marie. *Sur la réviviscence du thymus dans certaines affections présentant des affections du corps thyroïde.* Soc. Méd. des Hôp., 1895.

109. Marie (René). Bull. de la Soc. anat., 1895.

110. Marino-Zuco. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, 1888.

111. Martini. Compt. rend., 1853.

112. Mattei. Lo Sperimentale, 1864.

113. Meinhardt. Inaug. Dissert., Tubing., 1865.

114. Ménétrier. *Angine à pneumocoque et Mal. de Addison.* Soc. méd. des Hôp. 1900.

115. Merckel (T). *Malattie delle capsule surrenali.* Encicl. di Ziemmsen. Editore V. Pasquale, Napoli.

116. Mertsching. *Istolog. Studien über Keratohyalin und Pigment.* Arch. f. path. Anat., CXVI.

117. Monro. Assoc. Med. Journal, 1856.

118. Monro. Assoc. Med. Journ., 1856.

119. Monti. Centr. f. klin. Med., 1886.

120. Mosse. Berl. klin. Woch., 1898.

121. Nielsen. Riforma Medica, 1897.

122. Nieskowski. Gaz. des Hôp, 1867.

123. Nothnagel. *Zur Pathologie des Morbus Addisonii.* Zeitschrift. f. klin. Med., 1885.

124. Oliver. *On the therapeutic employement of the suprarenal glands.* Brit. med. Journ. 1895.

125. Oliver et Schafer. Journal of Physiol., 1895.

126. Oppenheim. Berlin. klin. Woch., 1888.

127. Oppenheimer. *Beiträge zur Lehre der Pigmentsbildung in melanotischen Geschwülsten.* Arch. für path. Anat., CVI.

128. Owen. *Thymus feading in exophthalmic goitre.* Brit. med. Jour., 1896.

129. Paladino. *Ulteriori ricerche sulla distruzione e rinnovamento continuo del parenchima ovarico nei mammiferi.* Napoli, Morano, 1887.

130. Pansini. *Sopra un caso di anemia perniciosa progressiva.* Giornale dell'Associazione dei Medici e Naturalisti, 1897.

— Id. *Della pulsazione laringo-tracheale e di alcuni fenomeni nervosi negli aneurismi dell'aorta toracica.* Ibidem.

— ID. *Malattie nervose funzionali del cuore.* Enciclopedia Cantani-Maragliano. Editore Vallardi, Milano.

131. PENSA. *Su di una fine particolarità di struttura di alcune cellule delle capsule surrenali.* Riforma medica, 1899.
132. PERLS. Virchow's Archiv, XXIX.
133. PÉTER. Sem. Méd., 1889.
134. PINELES. Volkmann's-Sammlung, n. 242.
135. POST. Arch. für path. Anat., Bd. CXXXV.
136. PYE-SMITH. *Two cases of Addison's disease wich ended with cerebral Symptoms.* Brit. med. Journal, 1876.
137. RÉNAUT. Sem. Méd., 1898.
138. RETTERER. *Pigmentation* (Dict. de Déchambre).
139. ROGOWITSCH. Ziegler's Beiträge, Bd. IV.
140. RIEHL. *Ueber Pigmentzellen bei der Addisonkrankeit.* W. med. Woch., 1885.
141. RINGER (SYDNEY). Brit. med. Journ., 1896.
142. RISPAL. *Mal. d'Addison avec absence des capsules surrénales.* Bull. Méd., 1896.
143. ROLLESTON e MARKS. Amer. Journ. of the Med. Sciences, 1898.
144. SCHETT. Presse Méd., 1870.
145. SCHETT. Presse Méd., 1870.
146. SCHMIDT. Arch. d. Hall. Beiträge, 1860.
147. SCHMORL. *Zur Kenntniss der accessorischen Nebennieren.* Ziegler's Beiträge, 1890.
148. SCHÖNEMANN. *Hypophysis und Thyroidea.* Virchow's Archiv, 1892.
149. SCHÖNEMANN. *Hypophysis und Thyroidea.* Archiv f. path. Anat., CXXIX.
150. SCHULTZE. *Ueber Melanoplakie der Mundschleimhaut und die Diagnosis auf Morbus Addisonii.* Deut. med. Woch., 1898.
151. SCHWALBE. *Ueber die Hautfarbe des Menschen und der Saugethieren.* Deut. med. Woch., 1892.
152. SERGENT et BERNARD. Soc. de Biol., 1898.
153. SHAR. Lancet, 1895.
154. SIROT. *Rech. sérother. appliquées au diagnostic précoce de la tuberc.* Congrès pour l'étude de la tub., Paris, 1898.
155. SOLIS COHEN. *The treatement of exophthalmic goitre and other vasomotor ataxies with preparation of the thymus gland and of the adrenales.* Jour. Assoc. Med., 1897.
156. SPENDER (KENT). Brit. med. Journ., 1858.
157. SPENDER. Brit. med. Journal, 1858.
158. STIEDA. Ziegler's Beiträge, Bd. VII.
159. SULTAN. *Beitrag zur Involution des Thymus.* Arch. f. path. Anat., CXLIV.
160. SUPINO. *La malattia di Addison, ricerche chimiche e considerazioni cliniche.* Morgagni, 1893.
161. SVEHLA. *Ueber die Einwirkung des Thymussaftes.* Wien. med. Woch., 1896.
162. TIEBIRGE. Sem. Méd., 1894.
163. FERVE. *Rech. expér. sur la valeur diagn. du sérum artif.* Gaz. des Hôp., 1898.
164. TINOZZI. *Tre casi di morbo di Addison.* Rif. Medica, 1898.
165. TYSON. Riforma Medica, 1891.
166. TODD. *A case of exophthalmic goitre treated by thymus gland.* Brit. med. Journal, 1896.
167. TSCHIRKOFF. *Blutveränderungen bei Addisonschen Krankeit.* Zeit. f. klin. Med., XIX, 1891.
168. ULRICH. *Anatomischen Untersuchungen über ganz und parziell verlagerte und accessorische Nebennieren.* Ziegler's Beiträge, 1890.
169. VANOT. Sem. Méd., 1887.
170. VARIOT. Journal de Clin. et de Thérapie int., 1898.
171. VASSALE e SACCHI. Arch. Ital. de Biol., vol. XXI.
172. VINCENT (SWALE). Journal of Physiol., 1897. Sem. Méd., 1901.
173. VINCENT SWALE. *The effects of subcutaneous injections of extracts of suprarenal capsules.* The Journ. of phys., 1897.

174. VIRCHOW. *Krankhafte Geschwülste.*
175. VULPIAN. Compt. rend., 1856.
176. VULPIAN et CLOEZ. Compt. rend., 1857.
177. WALDEYER. Atlas des mensch. und thier. Haare, 1884.
178. WALLMANN. Zeitschrift der Gesellschaft der Aerzte in Wien, 1859.
179. WEBER. Berl. klin. Woch., 1891.
180. WEINBERG. *Un cas d'éctopie des capsules surrénales.* Presse Méd., 1895.
181. WEINBERG et TOURQUET. *Cancer des deux capsules avec noyau métast. dans le cervelet.* Presse Méd., 1897.
182. WINKLER. *Zur Frage nach dem Ursprunge des Pigments.* Wien. med. Woch., 1892.
183. WOOD. Brit. med. Journ., 1880.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE.

TAV. I. Fig. 1. Tiroide. Oc. 2, obb. 6, Koristka:
a, a, a, follicoli interamente riempiti di giovani cellule epiteliali;
b, b, b, follicoli con sostanza colloide.

TAV. I. Fig. 2. Timo. Oc. 3, obb. 4, Koristka:
a, a, a, corpuscoli di Hassal;
b, b, b, noduli di sostanza linfoide;
c, c, c, tessuto linfoide lasco.

TAV. II. Fig. 1. Glandula pituitaria ipertrofica dell'addisoniano. Oc. 3, obb. 1, Koristka.

TAV. II. Fig. 2. Glandula pituitaria ordinaria (di confronto). Oc. 3, obb. 1, Koristka.

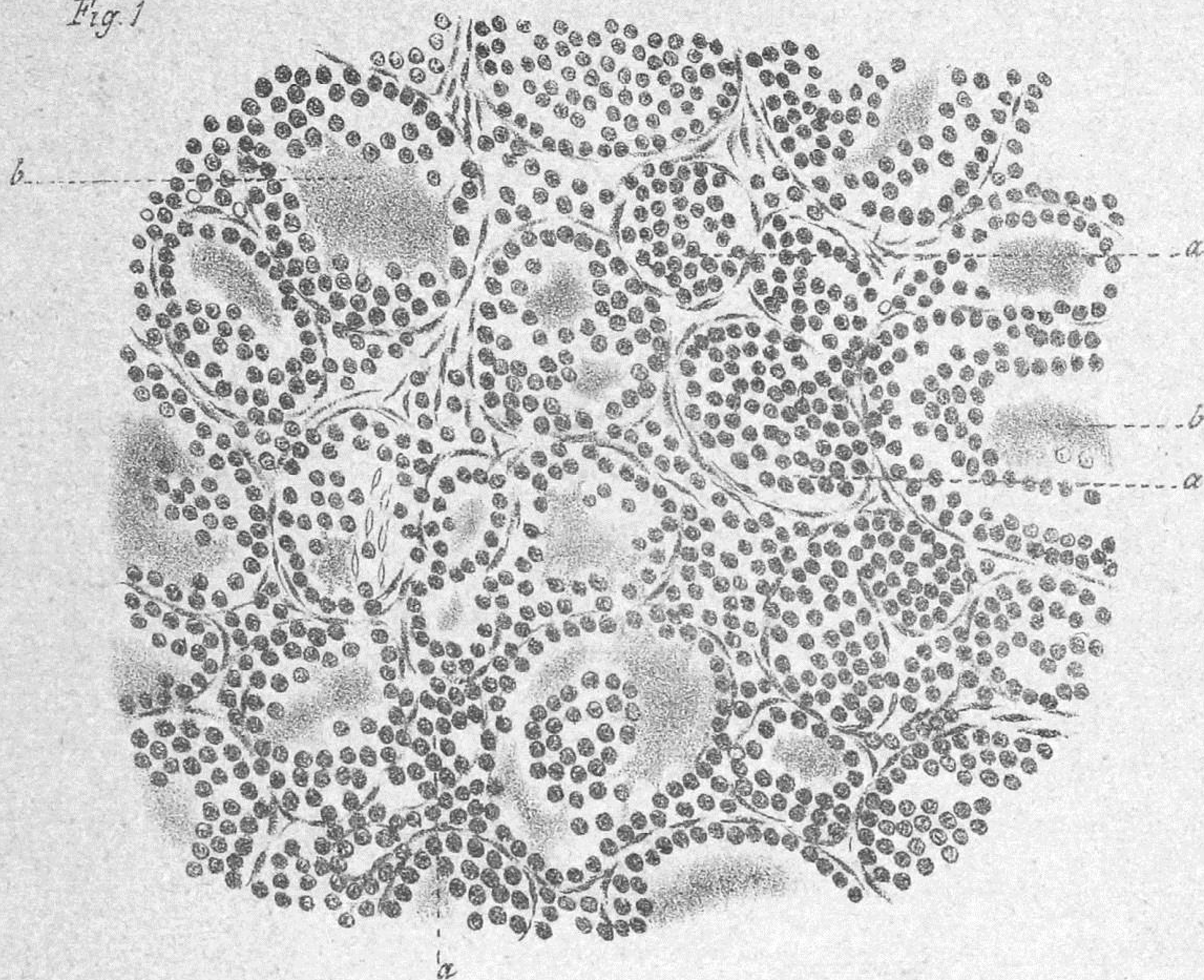
TAV. III. Fig. 1. Fegato. Oc. 3, obb. 2, Koristka:
a, a, a, trabecole dell'epitelio epatico in degenerazione ed atrofia acuta;
b, connettivo interstiziale;
c, vena centrale.

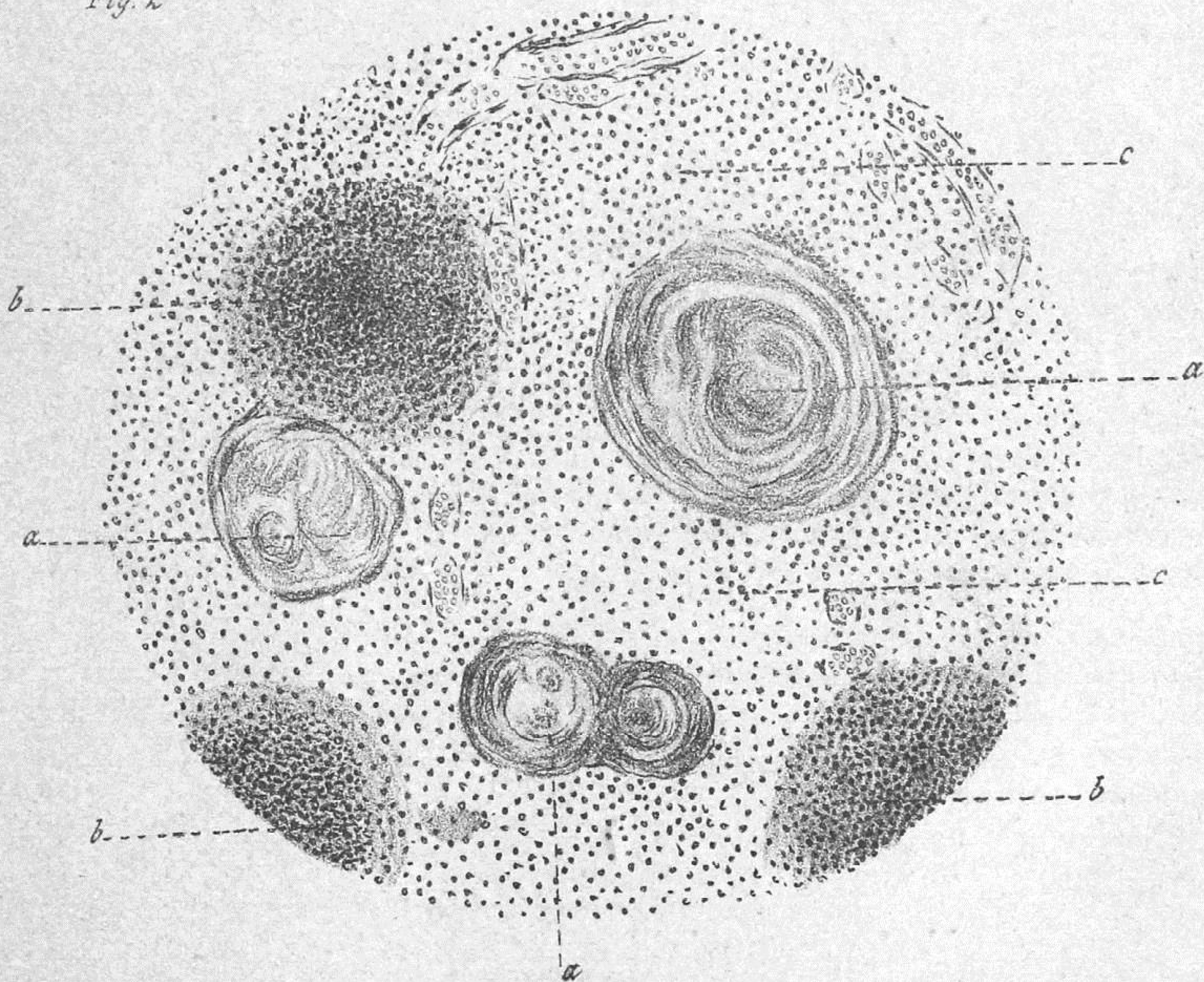
TAV. III. Fig. 2. Capsula surrenale. Oc. 3, obb. 1, Koristka:
a, a, a, tubercoli;
b, b, b, fasci connettivali cicatriziali.

TAV. III. Fig. 3. Gangli cervicale del simpatico destro, ingrandimento 13 volte:
a, cavità centrale di riassorbimento;
b, porzione di ganglio sano.

TAV. IV. Fig. 1. Cute dell'addisoniano. Oc. 3, obb. 8, Koristka:
a, epidermide;
b, b, reticolo di Malpighi con cellule pigmentate;
c, cromatofori nelle papille;
c', cromatofori perivasali;
c'', cromatofori endovasali.

TAV. IV. Fig. 2. Cute del melanodermico. Oc. 3, obb. 8, Koristka:
b, epitelio del reticolo di Malpighi;
c, cromatofori nelle papille;
c', cromatofori perivasali;
c'', cromatofori endovasali.





De Pietro dis. lit. A. Serino-Napoli

Fig. 1

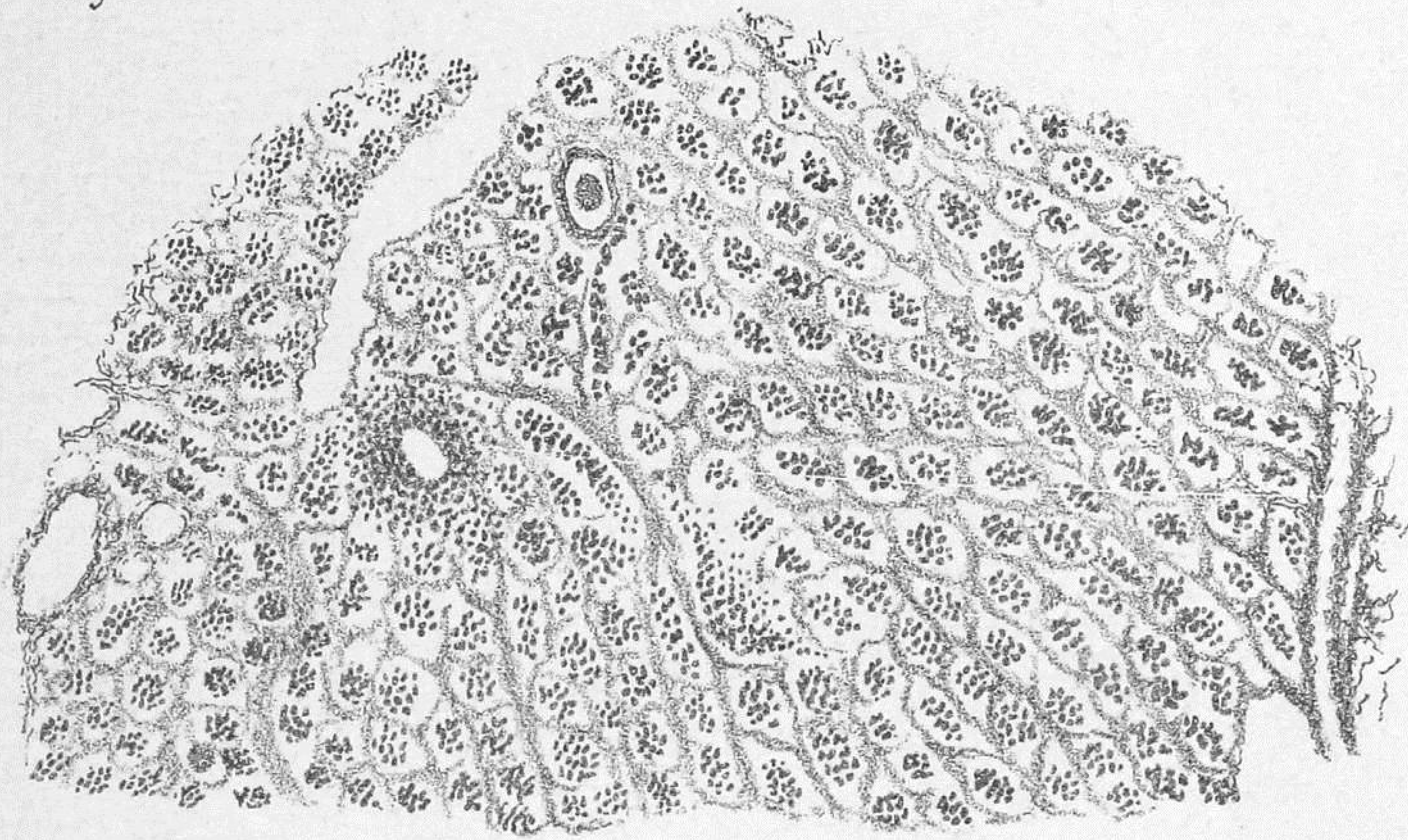
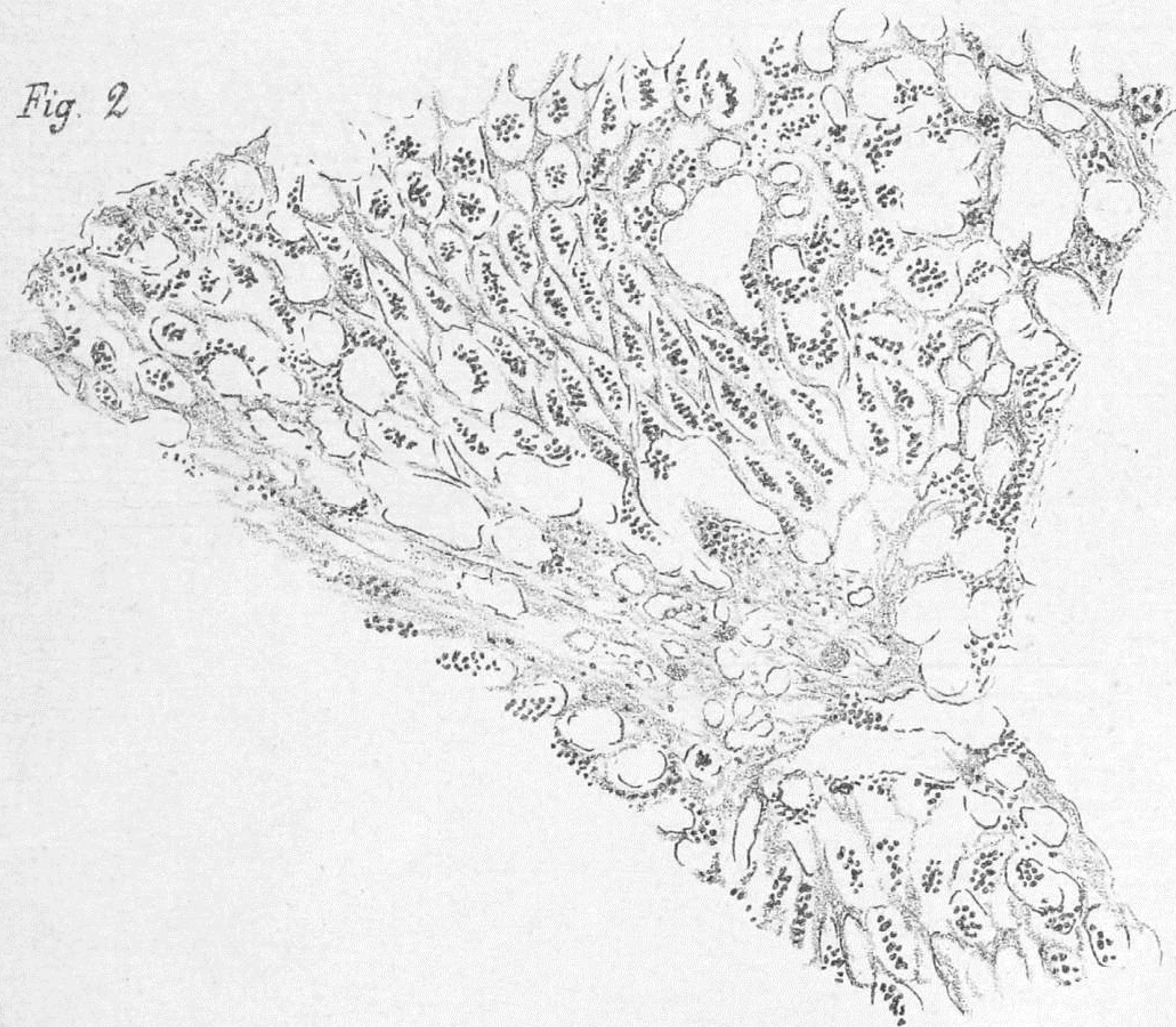


Fig. 2



De Pietro dis.

lit. A. Serino-Napoli

II.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal Prof. L. CONCETTI

Reperto batteriologico in un caso di Noma (1)

per il dott. ANTONINO LONGO, Assistente.

Quando si pensi alla ricchezza della flora buccale, quando si pone mente al fatto che questa, per la circostanza stessa che dentro quella cavità esiste una massa organica in decomposizione, deve essere notevolmente aumentata, non meraviglierà se quanti si sono sforzati di ricercare a quale tra tanti microrganismi sia da attribuirsi la parte principale nella genesi del noma siano venuti a risultati tutt'altro che concordi.

A prescindere dalle ricerche del Froriep e dello Strueh, Ranke (2) che per il primo eseguì sezioni di tessuti nomatosi, oltre le comuni alterazioni prodotte dalla necrosi, vi rinvenne numerosi cocchi talora accoppiati a due e tal'altra in catenette perfino di 8 elementi che riconobbe simili agli streptococchi descritti dal Koch nella necrosi progressiva dei topi di campagna; tali cocchi si presentavano quasi in cultura pura tra la parte necrosata e la sana.

Il Rossi nelle sezioni di tessuti nomatosi servendosi del metodo di Gram per la colorazione, vi rinvenne due specie di germi: cocchi ora a catene, ora a zooglee, e piccoli batteri ora isolati, ora accoppiati, che si trovavano in gran quantità nel tessuto necrosato, mentre si disperdevano rapidamente in quello che gli succedeva.

Grawitz (3) nel confine tra il tessuto sano e l'ammalato osservò numerosi ammassi di bacilli spesso in lunghi filamenti intrecciantisi fra di loro, bacilli che Löffler ritiene uguali a quelli da lui trovati nella difterite del vitello, malattia caratterizzata da necrosi della lingua, del palato molle, dell'ugola, ecc., paragonabile al noma.

Tra coloro che oltre le sezioni fecero eziandio culture dal tessuto necrosato citerò:

Schmidt (4), il quale nei tessuti necrosati rinvenne numerose specie di batteri, mentre nei tessuti edomatosi circostanti pigliava il sopravvento un bacillo

---

(1) Comunicazione presentata al IV Congresso Pediatrico. Firenze, ottobre 1901.
(2) RANKE. *Zur Aet. und path. Anat. des nomatosen Brandes.* Jahrbuch für Kinderheil. 1888, N. 7, Bd XXVII.
(3) GRAWITZ. *Ein Fall von Noma.* Deutsche medic. Wochenschrift, 1890.
(4) SCHMIDT. *Ueber Noma.* Dissertatio inauguralis. Iena, 1896.

a virgola, il quale però non si dimostrava affatto patogeno negli animali, per cui l'autore pure attribuendogli un certo valore nella genesi del processo gangrenoso ammette che lo stesso soltanto in compagnia di altri batteri esplichi le sue proprietà necrosanti.

Nicolaysen (1) in due casi avrebbe trovato numerosi cocchi e bacilli, però mentre i secondi dai tessuti necrosati si spingevano ben poco nei tessuti sani, i cocchi invece si potevano distinguere numerosi entro i linfatici dei tessuti circostanti sino ad un centimetro dal margine del focolaio necrotico.

Schimmelbusch (2) avrebbe isolato dai tessuti affetti da noma uno speciale bacillo corto e tozzo ad estremi arrotondati per lo più aggruppati in due, raramente in lunghi filamenti. Egli lo ritrovò sia nei tessuti necrosati, sia nei circostanti, dove penetrava in densissimi ammassi negli spazi linfatici ed al suo ingresso seguiva la necrosi.

Tale bacillo nell'agar formava una patina ampia simile a porcellana, non intorbidava il brodo, non fondeva la gelatina, e nel siero di sangue coagulato si sviluppava a guisa di germogli ramificantisi, che si dipartivano dal tramite di strisciamento; in genere si coltivava facilmente. La forma e le dimensioni variavano da un mezzo nutritivo all'altro e si andava dalla forma ovale ai bacilli corti ed ai lunghi filamenti; si scoloriva con il metodo di Gram. Era innocuo per i piccioni ed i topi, nei conigli provocava lievi processi infiammatori locali mai seguiti da gangrena, la quale invece si aveva quasi sempre nelle inoculazioni sotto la cute dei polli.

Perthes (3) in due casi di noma isolò un germe anaerobico che per molti caratteri egli riportò al gruppo degli streptotrix e che egli non ostante l'esito assolutamente negativo degli esperimenti ritiene agente specifico del noma e lo chiama addirittura *streptotrix del noma* desumendolo dalla disposizione che assume nei tessuti nomatosi.

Passini e Leiner (4) mentre alla superficie dei tessuti necrosati rinvennero bacilli discretamente lunghi ad estremi acuminati che gli autori riportarono alla forma bacillare descritta da Bernhein e Pospitchil, nella profondità della lesione rinvennero bacilli simili a quello della difterite, che occupavano quasi da soli la linea di demarcazione tra il tessuto sano e quello ammalato; le ricerche culturali, gli esperimenti negli animali e più ancora la sieroterapia negli animali inoculati dimostrarono trattarsi effettivamente del vero bacillo difterico.

Anche dal Freymuth e dal Petruschky (5) fu rinvenuto il bacillo di Löffler in un caso di noma delle guance, ed in uno di noma della vulva.

---

(1) NICOLAYSEN. *Ueber Noma.* Norsk. Mag. foı Lägevid, 1896.

(2) SCHIMMELBUSCH. *Ein Fall von Noma im Anschluss an Typhus.* Deutsche medicinische Wochenschrift, 1889.

(3) PERTHES. *Ueber Noma und ihren Erreger.* Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 59, H. I.

(4) PASSINI u. LEINER. *Ueber einen Fall von Noma Faciei.* Wien. klin. Woch., 99, n. 28.

(5) FREYMUTH e PETRUSCHKY. *Ein Fall von Vulvitis gangraenosa* (*Noma genitalium*) *mit Diftheriebacillen Befund.* Deutsch. med. Woch., 1898, n. 15. - *Zweiter Fall von Difthierienoma. Behandlung mit Heilserum.* Deutsche med. Woch., 1898, n. 38.

Il Comba (1) in sette casi di noma della guancia accuratamente studiati anche dal lato batteriologico, rinvenne costantemente i comuni piogeni ed alcune varietà di cocchi e bacilli, i quali in genere dimostrarono di non possedere alcuna azione patogena per gli animali da esperimento; solo un bacillo isolato dal primo dei suoi casi produsse necrosi inoculato sotto la cute del topolino bianco.

Il Guizzetti (2) in tre casi di noma insieme ai comuni piogeni isolò costantemente un pseudo difterico e come flora accidentale, il *proteus vulgaris* ed il *bacillus mesentericus vulgatus.* Nelle sezioni poi al confine tra la parte sana e l'ammalata potè dimostrare la presenza costante di forme bacillari colorabili con il metodo di Weigert per la fibrina e che si scolorivano con il metodo di Gram. L'A. conclude col rilevare la quasi sicura azione specifica di questo germe nella genesi del noma, germe che non è stato coltivato nè da lui nè da altri; la presenza del quale fu eziandio confermata dal Simonini.

Ho rimandato in ultimo l'esposizione del reperto di Babes e Zambilovici confermato in un caso dal Guizzetti, perchè la forma da essi descritta molto da vicino si collega con quella che a me è toccato di isolare.

Babes e Zambilovici (3) nel 1895 pubblicavano i risultati delle loro ricerche batteriologiche eseguite su tre casi di noma, di cui due seguiti da morte ed in cui quindi fu loro possibile eseguire eziandio un accurato esame di preparati microscopici.

Nel primo caso al confine della gangrena videro papille del derma del tutto ripiene di bacilli fini tanto da potersi dire che i bacilli costituivano per intero il tessuto. Nel secondo caso trovarono dei microrganismi assai numerosi ma di specie differenti fra cui dei bacilli fini formanti filamenti ondulati, ineguali, a guisa di fini protei.

Con le inoculazioni negli animali e le culture essi isolarono un bacillo che ritennero specifico del noma e che nel primo caso rinvennero eziandio nel fegato, nella milza e nei reni, e nell'altro solamente nel fegato; nel tessuto necrotico esso era associato in un caso ad un diplocococco lanceolato, nell'altro ad uno streptococco, ad un bacillo patogeno e ad un fermento.

Nel terzo caso che venne a guarire coltivarono dalla gangrena stafilococchi e streptococchi ed un fermento uguale al precedente.

Riepilogando ecco l'elenco dei germi che sono stati rinvenuti nei focolai di noma ed a cui è stata data una maggiore o minore importanza nella genesi di questo processo morboso.

1. Spirilli, cocchi e bacilli inderminati (Schmidt e Rossi).
2. Comuni piogeni (Guizzetti, Comba, Babes, ecc.).
3. Streptococco della gangrena progressiva dei topi di campagna (?) (Ranke).
4. Bacillo pseudodifterico (Nicolaysen, Guizzetti).

(1) Lo Sperimentale, 1901.
(2) Il Policlinico, 1896-97.
(3) Babes e Zambilovici. *Recherches sur le noma.* Ann. de l'Institut de Pathologie et de Bactériologie de Bucarest, 1895.

5. Bacillo della difterite dei vitelli (Gravitz).
6. Bacillo difterico (Passini e Leiner, Freymuth e Petruschky).
7. Bacillo speciale di Schimmelbusch, Babes e Zambilovici, bacillo α di Comba.
8. Streptotrix del noma (Perthes).
9. Blastomiceti (Froriep e Strueh).

*
* *

Questi i risultati degli esami culturali e batterioscopici dei tessuti affetti da noma; mi si permettano due parole sui risultati ottenuti con le inoculazioni negli animali.

Tali ricerche possiamo dividerle in due serie:

1. Inoculazione di tessuto cangrenato.
2. Inoculazione dei microorganismi isolati dallo stesso.

Dalla prima serie di ricerche si sono avuti per lo più ascessi e flemmoni nelle cavie, setticemia nei topolini bianchi, gangrena nella guancia del coniglio, talora anche in questo si è avuto l'ascesso ed il flemmone.

Le inoculazioni eseguite con i germi isolati hanno dato i risultati seguenti.

Schimmelbusch ebbe esito negativo nei topi, nei conigli e nelle cavie, solo nel pollo potè provocare piccole placche di necrosi.

Il bacillo α di Comba si mostrò completamente innocuo nelle cavie e nei conigli produsse necrosi solo nel topolino bianco.

Babes e Zambilovici hanno avuto gangrena nella guancia del coniglio; hanno ottenuto però solo flemmone ed ascessi nelle cavie.

Guizzetti volendo dimostrare più evidentemente il potere necrotizzante del bacillo di Babes provò ad iniettarlo sotto la cute del dorso di vari conigli ed ebbe solo flemmoni ed ascessi; quando però lo iniettò nel padiglione dell'orecchio o sotto la cute della coscia del coniglio riprodusse la gangrena. Sulle cavie ebbe uguali risultati che Babes e Zambilovici.

Da ciò egli conclude essere sufficientemente dimostrato il potere necrosante del bacillo di Babes, potere necrosante che non potè affatto dimostrare per il bacillo pseudodifterico da lui isolato negli altri tre casi di noma, e che inoculato *da solo* negli animali si mostrava quasi sempre innocuo.

Questi in ultima analisi i risultati ottenuti dalle ricerche sperimentali sugli animali con le inoculazioni del bacillo suddetto, che è stato quello che sin ora ha dato i migliori,

Se ad un esame un po' superficiale sembra effettivamente dimostrato il potere necrosante dello stesso, la cosa cambia aspetto quando si vogliano studiare minutamente gli esperimenti suddetti.

Infatti in essi la gangrena si aveva solo quando il bacillo veniva iniettato sotto la cute della guancia, della coscia o del padiglione dell'orecchio, nei siti cioè ove il sottocutaneo è meno lasco, dove la cute contrae maggiori aderenze con le fasce aponevrotiche superficiali o con le cartilagini e dove infine come

nel padiglione dell'orecchio la circolazione sanguigna è più inceppata, siti perciò che male tollerano gli aumenti di pressione, e dove un edema flogistico un po' intenso è capace di strozzare i vasi sanguigni ed a produrre una necrosi da compressione.

Ora nel caso nostro abbiamo un microrganismo capace di produrre flogosi locali piuttosto intense fino alla formazione di ascessi e flemmoni, era ben naturale quindi che quando questo lo si iniettava nei siti suddetti non potendo liberamente esplicarsi il turgore flogistico, ne seguisse una necrosi da compressione: e che in tal modo bisogna intendere la patogenesi delle necrosi prodotte dagli autori suddetti lo dimostra il fatto:

1. Che iniettato in punti dove il sottocutaneo è abbastanza lasco (il dorso) si aveva costantemente l'ascesso o il flemmone.

2. Che iniettato in piccole dosi in guisa quindi da aversi un minore turgore delle parti si ha l'ascesso e non la gangrena anche nella guancia.

3. Che la gangrena assumeva maggiori proporzioni là dove le condizioni patogenetiche suddette sono più favorevoli, vale a dire nel padiglione dell'orecchio.

4. Che in un esperimento in cui l'infezione si estese a tutto l'orecchio si ebbe vasta necrosi a tutto spessore del padiglione, mentre che nella radice dell'orecchio dove il tessuto connettivo si va facendo più lasco, si ebbe solo infiltrazione purulenta.

5. Che la gangrena si ottenne in quei siti con il comune streptococco piogene e credo che la si otterrebbe eziandio con qualsiasi altro piogene capace di produrre una reazione locale un po' intensa.

Come si vede adunque il potere necrosante del bacillo di Babes è per lo meno molto problematico.

Non discuto i risultati ottenuti con le inoculazioni di tessuti gangrenati, giacchè si comprende agevolmente di quale difficile interpretazione essi siano per i numerosi fattori, vuoi chimici, vuoi batterici. che entrano in giuoco; fo notare solo che in una delle autopsie di animale morto in seguito alle inoculazioni suddette poterono riscontrarsi numerose emorragie sottoperitoneali nell'intestino.

*
* *

Il caso che io ho avuto occasione di studiare dal punto di vista batteriologico si riferiva ad un bambino di circa 2 anni affetto da tubercolosi polmonare con broncopulmonite tubercolare che veniva ricoverato di urgenza all'ospedale di S. Spirito e vi moriva dopo due giorni.

Sul lato interno della guancia sinistra notavasi una vasta ulcerazione necrotica a fondo nerastro di una estensione di poco inferiore a quella di uno scudo, a margini serpiginosi, e che esalava un odore insopportabile; nello stesso sito dal lato esterno notavasi una macchia azzurrognola, poco più grossa di una lenticchia e che si accrebbe alquanto nel giorno successivo.

Il bambino morì in collasso.

L'autopsia non ci fu consentita.

Il metodo adoperato per la presa del materiale era dei più semplici: un tamponcino montato su una bacchetta di vetro e sterilizzato alla stufa, veniva introdotto nella bocca del piccolo infermo e passato in modo piuttosto rude sul fondo dell'ulcera, in guisa da asportarne dei cenci quasi sino alla parte sana; appena ritirato veniva subito introdotto in una provetta di brodo e lì si stritolavano i cenci contro alle pareti fino a disgregarli in minutissime lacinie e così emulsionarli accuratamente nel mezzo nutritivo; indi con i soliti metodi da questa emulsione si facevano delle culture a piatto nelle comuni capsule di Petri in agar che veniva matenuto in termostato a 36°.

Trascorse 24 ore venivano esaminate le singole colonie sia macropiscamente che a piccolo ingrandimento e tenendone presenti anche le più insignificanti differenze se ne facevano degli isolamenti, sicchè spesso successe di aver fatto 6-7 trapianti di colonie che le indagini ulteriori dimostravano appartenere ad un germe medesimo.

Così isolati venivano studiati minutamente e sistematicamente lasciando alle prove sugli animali il dirmi a quale fra essi dovevasi attribuire maggior valore nella genesi del processo morboso; ed in queste prove sugli animali appunto da uno dei germi da me isolati ottenni risultati non privi di interesse.

Tralascio di parlare degli altri germi isolati di cui solo due mi è stato possibile identificare.

Un innocentissimo *bacterium Zopfii* ed un diplostreptococco capsulato, il quale prima che potessi saggiarne la virulenza era già morto.

Dei due germi che non sono riuscito ad identificare, l'uno mostrossi completamente innocuo verso gli animali da esperimento inoculato anche ad alte dosi, sia nel peritoneo che sottocute, l'altro che per il suo aspetto microscopico aveva molta analogia con quello, di cui dirò in seguito, ne differiva notevolmente per tutti gli altri caratteri. Inoculato nel peritoneo di due cavie produsse la morte in due giorni con reperto banale; sotto cute mostrossi completamente innocuo sia verso le cavie che verso i conigli.

Il germe che mi diede i migliori risultati è quello che imprendo tosto a descrivere il più che potrò brevemente.

Le sue colonie nelle culture a piatto primitive erano tanto numerose da imprimere un'elegante e bizzarra policromia a tutta la capsula.

Nelle *piastre di agar* assume un aspetto abbastanza caratteristico.

Le colonie se sono un poco ma non troppo numerose raggiungono la grossezza e la forma di una capocchia di spillo; sono grigie, di aspetto eminentemente umido, iridescenti e secondo l'incidenza della luce ora verdastre, ora violette, contornate da alone esilissimo come opacamento della superficie dell'agar, rotondeggiante, il quale, quando la capsula contiene uno scarso numero di colonie, si estende enormemente sino ad invadere quasi tutta la superficie dell'agar ed a rendere così difficile, anzi delle volte quasi impossibile l'isolamento degli altri germi; allora si fa più spesso sino a distinguersi poco dal nucleo centrale, il quale raramente manca, i suoi margini si fanno lobati e seghettati.

Ad un ingrandimento di circa 80 d. il nucleo centrale è rotondo a contenuto finissimamente granuloso, a margini netti, colorito bianco giallastro splendente, più intenso al centro, mentre presso i margini per un buon tratto si fa bianco grigiastro madreperlaceo.

L'alone si presenta costituito da un ammasso di piccole coloniette rotonde e si può benissimo paragonare nello insieme ad un accumulo di goccioline di rugiada, finissime, più o meno confluenti man mano che dal centro si va alla periferia ed alcune completamente isolate. Le maggiori si cominciano a tingere in giallastro, le minori sono trasparenti ed incolori.

Da ciò apparisce evidente la loro identità con il nucleo centrale, di cui rappresentano i primi gradi di sviluppo.

Nelle colonie più sviluppate il nucleo centrale perde i suoi margini netti e si continua insensibilmente con l'alone, le cui coloniette confluiscono sempre più sino a presentare un'immagine molto irregolare con bordi frastagliati ed in cui si vede ancora qualche colonietta isolata. Il centro della colonia è molto difficile a descrivere presentando l'aspetto come di una immagine non bene messa a fuoco.

Colonie profonde: sono puntiformi ed opache.

Ad un ingrandimento di circa 80 diametri si presentano o rotondeggianti o romboidali di colorito giallo intenso, opache, a margini netti ed a contenuto finamente granuloso. Se romboidali sono più intensamente colorite e presentano l'aspetto come se fossero le rotondeggianti viste di coltello. Pare quindi che la colonia non si sviluppi ugualmente in tutti i sensi.

Agar strisciamento. — Ha sviluppo rapidissimo ed esteso; già dopo 6 ore lungo lo strisciamento si forma una patina esile grigia iridescente; dopo 18 ore da questa si diparto una vegetazione che invade tutta la superficie dell'agar. Mentre la patina centrale si fa sempre più spessa la circostante si mantiene sempre sottile iridescente a superficie non perfettamente liscia, di consistenza poltacea, di aspetto eminentemente umido. Si ha abbondante sviluppo nell'acqua di condensazione sotto forma di sedimento fioccoso grigio.

Incidentalmente fo notare come lo sviluppo nell'agar a strisciamento bisogna intenderlo ritenendo la patina centrale analoga alla colonietta centrale osservata nello sviluppo nelle piastre, e la patina circostante all'alone osservato in quelle, come ne fa fede il fatto che quando il numero dei germi che si trasportano per strisciamento sull'agar è scarsissimo, come avviene specialmente quando si fan le semine dal sangue del cuore degli animali, si ha allora in primo tempo sviluppo di coloniette isolate identiche a quelle descritte nelle capsule che successivamente vengono riunite dagli aloni rispettivi che invadono tutta la superficie dell'agar.

La distinzione tra la patina primaria e la secondaria è quasi sempre possibile.

Infissione in agar. — Si ha lieve opacamento del tramite, mentre si sviluppa una patina rigogliosa che guadagna tutta la superficie.

Nelle piastre di gelatina. — Già dopo otto ore a 15° notasi lo sviluppo di coloniette puntiformi senza traccia di fluidificazione che ad un ingrandimento

di circa 80 d. si presentano rotonde, omogenee, a margini nettissimi e ben distinti di colorito grigio-giallo-verdastro.

Ma è in una piastra dell'età di 5-6 giorni che si può benissimo studiare le varie forme che assumono le colonie, e che molto probabilmente rappresentano i vari stadii di sviluppo delle stesse.

Si osservano: colonie senza traccia di fluidificazione (le profonde) e colonie con fluidificazione: le superficiali.

Le prime sono:

O puntiformi e di colorito grigio, o quanto una piccolissima capocchia di spillo, rotonde, alcune grige, altre grige per trasparenza, lontanamente tendenti al giallo, osservate su fondo nero.

Nelle colonie con alone di fluidificazione la colonia giace come una capocchia di spillo nel fondo della coppa è rotonda, ma i margini sono poco netti e per un breve tratto intorno la gelatina è opacata, mentre in altre (più adulte) tutta la gelatina fluidificata si è fatta opaca.

Accanto a queste forme, che come ho fatto notare si possono ritenere come varie fasi di sviluppo di una colonia, altre se ne notano che non si possono riferire a nessuno dei tipi antecedenti, nè si può stabilire con gli stessi relazione di sorta: sono anch'esse fluidificanti e sono rappresentate da un dischetto centrale trasparente circondato da un anello opaco e questo alla sua volta è circondato da un alone trasparente (colonia a bersaglio).

Osservate a piccolo ingrandimento non presentano niente di più di quanto si osserva ad occhio nudo; dall'uno all'altro strato i passaggi si fanno per sfumature.

Nessuna analogia si può quindi stabilire con le colonie del primo tipo che come vedremo sono invece collegate tra loro da un nesso dirò così di filiazione molto intimo.

Ad un ingrandimento di circa 80 diametri si osserva infatti le forme seguenti:

1ª Colonie rotonde a margini nettissimi regolari, contenuto finissimamente granuloso, colorito giallo al centro che si fa repentinamente grigio ai margini, sicchè la colonia appare costituita da un disco centrale giallo circondato da un alone grigio;

2ª I margini si van facendo meno netti e meno evidente eziandio è la distinzione tra il disco e l'anello;

3ª Ancora più sfumate le varie parti della colonia il cui contenuto diventa meno finamente granuloso, ed attorno a cui si disegna una formazione grigia quasi trasparente, a margini frastagliati, irregolarissimi ed indistinti, a contenuto che sta tra il granuloso ed un *quid* risultante da numerosissime ramificazioni di finissimi filamenti;

4ª Nessuna distinzione nello interno della colonia, i margini ne sono irregolari, frastagliati e quasi insensibilmente si continuano nella formazione circostante, che è meno trasparente ed attorno a cui si ha un alone chiaro (di fluidificazione) circondato alla sua volta da un alone nerastro;

5ª Si ha scomparsa dell'alone chiaro suddetto e la colonia raggiunge il cerchio nero limitante.

Dubitai che le colonie a bersaglio rappresentassero un germe che inquinava le mie culture, ma avendole isolate, l'aspetto delle culture in agar, l'esame microscopico, e più che altro l'inoculazione negli animali mi convinsero del contrario.

Nelle *infissioni in gelatina* sviluppa abbastanza rigogliosamente, in primo tempo si ha l'opacamento del tramite, e la formazione di un esile dischetto in superficie appena infossato, tale infossamento si estende tosto a tutta la superficie che viene completamente fluidificata mentre in profondità la fluidificazione si è solo estesa di qualche frazione di millimetro. Successivamente anche in questo senso la fluidificazione si estende ma molto lentamente Un mese e mezzo dopo ha invaso quasi tutta la provetta peesentando una base assolutamente piana, su cui poggia un precipitato fioccoso pulverulento grigio, mentre gli strati superiori della gelatina fluidificata appariscono appena opalescenti.

Lungo l'infissione non si ha mai traccia di fluidificazione.

Nulla posso dire circa l'aumento che con l'andare del tempo si ha nel potere fluidificante del germe (constatato dal Guizzetti per il bacillo di Babes) perchè solo da due mesi lo coltivo.

Sul *siero di sangue coagulato* già dopo 24 ore il tramite dello strisciamento ha assunto un colore alquanto più oscuro, un aspetto più trasparente e più umido. Dopo 48 ore esso si è fortemente avvallato, ed una discreta quantità di siero fluidificato si raccoglie in fondo alla provetta.

Dopo tre giorni la fluldificazione si è estesa a tutta la superficie, ma in modo disuguale, sicchè quella da piana si è fatta irregolarissima.

Nel *brodo* nelle prime 24 ore si ha solo un forte intorbidamento diffuso, più tardi si forma un sedimento poltaceo fioccoso piuttosto abbondante.

Solo eccezionalmente si ha la formazione di una pellicola esilissima e facilmente emulsionabile.

Nelle culture vecchie si ha forte odore nauseante.

Le culture in *latte* frequentemente osservate, mai hanno presentato traccia di coagulazione; si videro bensì esili coaguli alla superficie ma ad essi non posso attribuire alcun valore per averli notati eziandio anche nelle provette sterili che mi servivano da paragone.

Nelle *patate* già dopo 24 ore si forma una patina piuttosto sottile ma abbastanza estesa, che non si limita al punto in cui fu fatto lo strisciamento, ma guadagna ben tosto buona parte della superficie delle patate.

È incolore e lascia trasparire il colorito delle patate da cui si distingue per il lieve rilievo, a margini increspati, per la superficie liscia e lucente, che la fa somigliare ad una vernice sparsa sulla patata stessa.

La consistenza ne è cremosa.

Coltivato in anaerobiosi nell'agar (metodo Liborius) vi cresce stentatamente producendo un lievissimo intorbidamento del tramite d'infissione appena apprezzabile.

Il germe ha una vitalità molto energica e l'ho trovato vivo già dopo un mese e mezzo dalla semina.

Si coltiva benissimo e cresce in quasi tutti i mezzi nutritivi anche alla temperatura della stanza.

Non diede luogo alla formazione di alcun *pigmento*, solo nel fiasco di brodo seminato per lo studio delle tossine dopo 8 giorni potè notarsi una lieve tinta cerulea.

Dei *fermenti* sono stati ricercati il diastasico, l'inversivo e l'emulsivo con risultati negativi.

Negativa è riuscita eziandio la ricerca dell'indolo e così pure la fermentazione del lattosio e del saccarosio. Nella gelatina glucosata si osservano già dopo due giorni una o due bolle di gas che si ingrandiscono nei giorni successivi. Del fermento coagulante e del proteolitico ho già detto avanti.

Dopo 24 ore le culture eseguite in terreni nutritivi contenenti nitrati presentano evidentissima la reazione di Gries per i nitriti.

Esame microscopico. - Assume abbastanza bene la colorazione con il liquido di Ziel.

Si presenta sotto forma bacillare di dimensioni variabilissime potendo passare dalla forma di cocchi appena allungati sino alla formazione di filamenti i quali però son sempre molto corti, qualcuno ricurvo ad ansa e ricordano abbastanza da vicino le forme filamentose involutive del bacillo del tetano.

Presentasi irregolarmente colorato nelle sue varie sezioni ed i poli fortemente colorati risaltano sul punto di mezzo quasi incolore. Nelle forme più lunghe però tutto il bacillo è fortemente ed intensamente colorato.

Rarissimamente il centro incolore è diviso in due da un punto più fortemente colorato.

Gli estremi sono dolcemente arrotondati sia nelle forme corte che nelle lunghe.

Per tal motivo e per il frequentissimo aggruppamento a due che possiedono specialmente le forme corte e più che altro per il fatto che in alcuni elementi è poco visibile il tratto di unione tra i due poli del bacillo sembra talora ad un'osservazione un po' superficiale di avere innanzi a sè un preparato di diplococchi.

Fra gli aggruppamenti speciali bisogna menzionare eziandio quello in cui i bacilli stanno parallelamente l'uno accanto all'altro.

Nei preparati eseguiti dai liquidi di animali inoculati fanno assolutamente difetto i filamenti.

Assume male la colorazione di Löffler a freddo, un po' meglio a caldo, ma la stessa non permette di vedere niente di più di quanto si constata con il liquido di Ziehl.

Resiste al gram. — Sinora non son riuscito a colorire nè spore nè ciglia.

In goccia pendente il bacillo si presenta animato da movimenti di traslazione e vorticosi sebbene non molto vivaci.

Inoculazioni negli animali.

Di inoculazioni ne ho eseguite parecchie, con risultati costanti, in modo da poter dare un'idea abbastanza esatta dell'azione del germe.

Ho iniettato in tutto 29 animali di cui 24 cavie e 5 conigli.

Di due cavie non posso tenerne conto giacchè, per circostanze che non ho po-

tuto precisare, morirono entrambe due e tre ore dopo l'inoculazione evidentemente più per un'intossicazione vera e propria che per un'infezione.

Ad un'altra cavia (la prima) fu inoculato nella cavità peritoneale un centimetro cubico e mezzo di cultura in brodo di 24 ore; soccombette entro le 24 ore mostrando forte congestione del peritoneo che conteneva abbondante liquido siero-ematico limpidissimo, emorragie sottoperitoneali nel tenue, forte congestione delle capsule surrenali, scarso liquido siero-ematico nelle pleure, polmoni fortemente anemizzati.

Tutti gli altri animali furono iniettati sotto la cute della parete addominale, dove il connettivo è abbastanza lasco, la pelle si lascia facilmente distendere, e la cedibilità stessa di tutta la parete permette un aumento anche notevole della pressione nel suo spessore, senza che ne venga notevolmente disturbata la circolazione cutanea.

In ragione della diversa provenienza e qualità del materiale inoculato, esporrò i risultati delle mie esperienze, dividendo queste in tre gruppi:

1° Inoculazione di culture in brodo;

2° Inoculazione di culture in agar;

3° Inoculazione di filtrati di culture in brodo.

1. *Inoculazione di culture in brodo (1-2 cmc.) di un'età che variava dalle 24 ore agli undici giorni (5 cavie).* — L'animale moriva costantemente tra il primo ed il secondo giorno, qualcuno non visse che dodici ore.

Come sintomi culminanti in quelle delle cavie che poterono essere seguite si potè solo riscontrare un notevole abbattimento ed acceleramento del respiro.

Localmente qualche volta fu apprezzabile un turgore edematoso diffuso a tutta la parete addominale, che solo una volta accennò a circoscriversi. Mai la pelle mostrò un aumento apprezzabile della sua tensione, si sollevava sempre in pliche ma si sentiva che le stesse erano più spesse e che premendo si potevano ridurre quasi allo spessore normale.

Alla sezione si riscontrò:

Notevole infiltramento siero-ematico nel sito d'inoculazione, qualche volta dell'estensione d'uno scudo, qualche altra occupava tutta la parete addominale e si estendeva fino ai cavi ascellari e inguinali; tutto il sottocutaneo era trasformato in una massa gelatinosa di colorito rosso vinoso, trasparentissima.

Nelle cavità e nei visceri si riscontrarono le identiche lesioni constatate nella cavia inoculata nel peritoneo; facevano solo difetto le emorragie sottoperitoneali, e la congestione del peritoneo era meno pronunziata.

L'esame microscopico del liquido del sottocutaneo e del peritoneo dimostrò nient'altro che diplobatteri, solo qualcuno isolato e qualche rarissima forma coccacea anche essa isolata.

L'esame a fresco non dimostrò presenza di leucociti, solo qualche rarissima emazia.

Le colture eseguite dal sottocutaneo, dal liquido peritoneale e pleurale, dal fegato, dalla milza e dal sangue del cuore diedero tutte risultato positivo e si dimostrarono assolutamente pure.

Inoculate a dose così alte era evidente che la necrosi, se pure fosse avvenuta, non aveva il tempo di esplicarsi in modo da poter essere macroscopicamente constatata. Ricorsi perciò alle inoculazioni in dosi minime. Inoculai così 4 cavie con cmc. 0.05, 0.10, 0.20 ed una molto robusta, che pesava circa gm. 800, con mezzo cmc. di coltura in brodo di 24 ore. Avevo abolito le coltre più vecchie che mi si erano dimostrate molto più virulente.

Delle inoculate, quella che aveva ricevuto cmc. 0.05 morì presentando il noto reperto, mentre sopravvissero le altre tre in cui si ebbe una estesa placca di necrosi nel sito d'inoculazione. Lo svilupparsi dell'escara aveva in genere il decorso seguente: nel primo giorno, talora anche nel secondo la pelle aveva i caratteri notati nelle altre, ma l'edema presentava minore estensione; nel terzo e talora anche nel secondo esso s'induriva leggermente ai margini, nel mentre che nella sua parte centrale l'epidermide e moltissimi peli cadevano lasciando il derma scoperto umidiccio, rossastro. Nello stesso giorno si poteva notare che la pelle, per una estensione proporzionata a quella dell'edema osservato nei primi giorni, e che variava da un diametro di due fino a cinque centimetri, si faceva bianco lardacea a margini fortemente sinuosi, anche essi pallidi e che contrastavano coi margini del tessuto circostante appena arrossati e sollevati; più tardi la parte centrale, sprovvista di epidermide, si sollevava come una bolla a pareti molto afflosciate; allora mediante una puntura esplorativa, solo con forte aspirazione, vennero fuori alcune gocce di liquido siero ematico limpidissimo con cui si eseguirono culture che si dimostrarono pure e preparati microscopici che non lasciarono vedere che diplobacterici, nè un leucocito nè una emazia.

Ancora più in là la vescicola si disseccava dando luogo alla formazione di un'escara rosso-nerastra che nei giorni successivi si estendeva comprendendo tutta la pelle già bianca, la quale assumeva lo stesso colore e lentamente si distaccava, i tessuti sottostanti si presentavano di un colorito bianco-lardaceo senza la minima traccia di pus. Solo in una al distacco dell'escara notai una discreta quantità di pus sotto di essa: è da notarsi che questa aveva impiegato ben 8 giorni dallo inizio del distacco al distacco completo e che quindi per parecchio tempo i margini erano rimasti allo scoperto, e quindi niente di più facile che essi abbiano potuto secondariamente infestarsi con i comuni piogeni.

2. *Inoculazione di culture in agar.* — Una patina di 24 ore abbastanza florida veniva emulsionata in circa cmc. 5 di acqua clorurata al 0.75 per cento ed inoculata a tre cavie alla dose di cmc. 0.05, 0.10 ed uno.

La terza morì presentando edema circoscritto al sito di inoculazione, mentre le altre due non presentarono veruna reazione nè locale nè generale.

3. *Inoculazioni con i prodotti solubili del batterio.* — Venivano preparati nel modo semplicissimo comunemente adoperato, filtrando cioè allo Chamberland una cultura in brodo di circa 8 giorni.

Col filtrato limpidissimo vennero inoculate due cavie, rispettivamente al 0.50 ed all'1 per cento del loro peso.

Morirono l'una la dimani, l'altra dopo tre giorni, presentando il classico reperto delle cavie inoculate con forti dosi di cultura intera. L'edema siero-ematico

nella seconda era imponentissimo quanto mai per lo innanzi mi era stato dato di osservare.

Le semine eseguite dal sottocutaneo e dal cuore diedero sviluppo al solito germe, il quale evidentemente era passato attraverso i pori della candela. Tale esperimento, quantunque non completamente riuscito allo scopo, dimostra come con un numero di germi sparutissimo e notevole quantità di prodotti solubili si possano avere gli stessi fatti che con le culture intere inoculate a forte dose.

Tal fatto poi è molto più probativo quando lo si paragoni con l'esperimento antecedente.

Vista dall'altro canto l'impossibilità di avere filtrati sterili alla candela, li addizionai in parte con acido fenico al 0. 5 per cento ed in parte li saturai con cloroformio.

Con i primi inoculai due cavie alla dose di 1-2 per cento, con i secondi ne inoculai tre alle dosi di 0. 50-1-2 per cento.

Tutte le cavie sopravvissero, ma mentre le prime presentarono nel sito d'inoculazione un'escara che ebbe uguale sviluppo quantunque meno estesa di quelle precedentemente descritte (una anzi soccombette a grave emorragia seguìta al distacco dell'escara), le seconde non presentarono veruna reazione vuoi locale che generale.

Altre inoculazioni di controllo mi convinsero che l'addizione di acido fenico non aveva alcuna influenza sulla produzione della necrosi suddetta, restando così stabilito doversi i risultati negativi ottenuti mediante l'inoculazione dei filtrati al cloroformio ad un'azione deleteria che questo, contrariamente a quanto avviene con le tossine di altri germi, eserciterebbe sui prodotti solubili del batterio in esame.

4. *Inoculazioni in conigli.* — Il germe anche in essi si dimostra abbastanza virulento, li ammazza entro le 24 o 48 ore alla dose di 1-3 cmc., ed in tutti determina le identiche lesioni osservate nelle cavie, solo in uno morto cinque giorni dopo l'inoculazione per cause probabilmente estranee all'azione del germe, nel sottocutaneo della parete addominale si riscontrarono estesi coltroni fibrino purulenti mentre furono rinvenute normalissime le cavità ed i visceri.

I due sopravvissuti, al momento dell'ultimo esame presentavano una placca di necrosi dell'estensione di uno scudo su cui la pelle era priva di epidermide e di peli.

Le fasi precedenti alla necrosi nel coniglio hanno collimato con quelle constatate nelle cavie.

Riepilogando brevemente, il germe da me isolato ha verso gli animali da esperimento un'azione ben determinata e caratteristica. Esso inoculato in grande dose dà la morte in breve tempo dirò così con anasarca ematico, mentre a piccole dosi necrotizza la pelle del sito d'inoculazione; tale necrosi è dovuta più che al bacillo stesso, ai suoi prodotti solubili alla cui attività pare debba eziandio attribuirsi la produzione dell'edema ematico.

In ultima analisi io credo che l'azione specifica del germe sia esclusivamente emolitica; tale azione si esplicherebbe su tutta la massa sanguigna producendo la morte dell'animale nelle inoculazioni con forti dosi, mentre quando lo si inocula a piccole dosi essa si esplicherebbe solo nel sito di inoculazione determinandone la necrosi per distruzione delle emazie che vi pervengono.

Fra i germi sin ora isolati dai focolai di noma quello di Babes è il solo con

cui il mio ha molti caratteri di somiglianza, quali la forma, lo sviluppo in agar ed in gelatina, la riduzione dei nitrati e la fermentazione del glucosio; dall'altro canto se ne distingue nettamente:

per la resistenza al Gram;

per la sua mobilità;

per l'assenza di enzima coagulante la caseina;

per il suo sviluppo sulle patate molto diverso di quello del bacillo di Babes il quale mentre imbrunisce il mezzo di cultura forma sullo stesso una patina biancastra e mammellonata;

più che per altro poi per il caratteristico reperto che produce nelle cavie e nei conigli, reperto quale appena il carbonchio sintomatico ed il bacillo dell'edema maligno son capaci di produrre.

Ricordo infine che nel noma in vicinanza dei tessuti già necrosati si nota spesso un intenso edema anche questo ematico come ne fanno fede quei flitteni a contenuto rosso oscuro che talora si osservano sulla pelle della guancia nel sito in cui più tardi si svilupperà l'ulcera necrotica perforante; si vede quindi come una forte analogia esista anche tra i fenomeni pregangrenosi che si osservano nel noma e quelli che nelle cavie e nei conigli precedono la necrosi prodotta dal batterio da me isolato.

È bensì vero che negli animali si ebbe costantemente solo necrosi e mai gangrena vera e propria ma niente impedisce dall' ammettere che all' agente specifico (se un agente specifico del noma si dovesse ammettere) fosse dovuta solo la necrosi della parte, lasciando ai numerosi saprofiti della flora boccale il còmpito di trasformare la necrosi in gangrena.

Non si può quindi, io credo, fare a meno di ammettere che lo stesso abbia avuto una parte non indifferente nella genesi della gangrena nel caso da me studiato.

Mal si apporrebbe però chi volesse generalizzare troppo ritenendolo agente specifico del noma.

La sua facile coltivabilità, le sue caratteristiche colonie in agar, avrebbero senza dubbio richiamato l'attenzione dei ricercatori che mi hanno preceduto, dei quali viceversa nessuno pare l'abbia mai trovato. Un dubbio solo resta in me e si è che la enorme simiglianza, anzi l'identità che il suo sviluppo in agar ha con quello del *proteus vulgaris* abbiano potuto sviare le ricerche precedenti ed attribuire a questo germe l'importanza quasi nulla che spetterebbe alla presenza di un proteo in un processo gangrenoso.

Questo soltanto mi preme far notare:

1° Che il germe in parola, fra quanti ne sono stati isolati dai focolai di noma, è il più virulento verso i comuni animali da esperimento in cui produce delle necrosi estesissime anche in animali ed in siti in cui sin ora era stato impossibile provocarla;

2° La necrosi da esso prodotta per i fenomeni che la precedono e l'accompagnano ha molti punti di contatto con i fenomeni che precedono ed accompagnano il noma.

31 dicembre 1901.

(42)

III.

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal Prof. ETTORE MARCHIAFAVA

Sulla pileflebite ateromatosa

Nota del dott. A. DIONISI.

FRERICHS (1) nel suo trattato sulle malattie del fegato riporta i casi di ossificazione della porta, descritti da RUYSCH, OTTO, BIERMAYER, ROKITANSKI, LOBSTEIN, BOURDON e PIEDAGNEL, PRESSAT, RAIKEM, FRISSON, DOWEL, GINTRAC, VIRCHOW, OPPOLZER e BAMBERGER, e nota che raramente si verifica per un grande tratto la calcificazione della parete della vena: di solito si trovano in questa piccole placche calcaree liscie, molto spesse nella medietà e più sottili agli orli. Inoltre si veggono pnre nel vaso malato punti di ispessimento cartilagineo, precisamente come nelle arterie ateromatose. La causa di questa malattia è creduta un'infiammazione cronica delle pareti della vena, e ciò si è argomentato dall'associazione quasi costante di essa con la cirrosi o con la peritonite cronica.

A quanto scrisse FRERICHS su questo argomento nel 1861, poco si è aggiunto fino ad ora. Solo BALFOUR e GRAINGER STEWART (2) con un caso pubblicato nel 1869 interruppero il silenzio su questa malattia. All'autopsia di un giovane di 20 anni, morto per trombosi della porta, si rinvenne dilatazione aneurismatica di alcuni rami della vena porta, e questa calcificata ed ateromatosa: anche nella vena splenica erano dilatazioni aneurismatiche e varicose.

Alcuni anni fa occorse a me (3) di trovare un esempio di endoflebite sclerotica della porta e delle sue diramazioni, all'autopsia di un uomo di media età, ricoverato nell'Ospedale di Santo Spirito in condizioni gravissime, e morto, dopo alcune ore di degenza, con sintomi di peritonite

All'autopsia constatai: cute pallida ed edema degli arti inferiori. Aperto l'addome, che era meteorico, rilevai peritonite cronica adesiva diffusa, per la quale s'erano stabilite aderenze multiple nell'intestino. Enorme di volume e durissima era la milza e apparivano calcificate le pareti delle radici della vena splenica. Il fegato era aumentato di volume e aderente fortemente alla volta diaframmatica e allo stomaco; aveva la porta molto dilatata (cm. 4-5 di diametro) e le pareti di questa calcificate. La capsula di Glisson era molto spessa (circa 2 mm.): l'arteria epatica anch'essa in parte calcificata.

Alla superficie di taglio del fegato non si rilevavano alterazioni: solo apparivano ispessite le pareti dei vasi portali e biliari.

Dall'esame microscopico della porta risultò forte ispessimento della tunica avventizia e della intima, sulla quale si rilevava una notevole deposizione di sali calcarei. La media non s'allontanava dalle proporzioni normali.

Il connettivo neoformato dell'intima e dell'avventizia risultava di grossi fasci di fibre con pochi nuclei rotondi: tra i fasci di connettivo dell'intima decorrevano numerose fibrille elastiche (colorazione col metodo di Weigert).

Era conservata l'elastica interna ed era costituita da grosse fibre, che decorrevano circolarmente a zig zag e da fibre fine: conservato era pure il tessuto elastico che avvolge i fasci muscolari.

La capsula del fegato, che era molto ispessita, risultava di fasci di connettivo adulto e di fibre elastiche: l'ispessimento continuava attorno ai vasi, che entrano nel fegato rivestiti della capsula, e li accompagnava nel loro decorso e nei loro rami.

Difatti, all'esame delle sezioni del fegato, più vicine alla capsula, occorreva di vedere una specie di cingolo connettivale avvolgere arteria, vene e vasi biliari negli spazi interlobulari e, in alcuni lobuli, anche i capillari portali intralobulari e la venula centrale avevano pareti spesse e ampliate.

Minore era l'alterazione nelle parti del fegato, più lontane dalla capsula.

Oltre la periflebite e la periarterite si rilevava, specialmente nelle vene, proliferazione molto notevole e qualche volta anche calcificazione dell'intima stessa.



Le vene sopraepatiche non presentavano alterazioni. Normali apparivano, per struttura, le cellule epatiche.

Furono queste le alterazioni principali rinvenute nel fegato e nella vena porta.

E' ragionevole ammettere che questo processo di flebo-sclerosi con dilatazione aneurismatica, dal punto di vista dell'origine, sia connesso con la peritonite cronica; anzi che sia da considerarsi come dipendente dalla diffusione del processo flogistico ai vasi stessi e ai loro rami. Perciò a me pare che potrebbe ricostruirsi così l'ordine genetico della lesione in parola: peritonite cronica, diffusione del processo alla tonaca avventiziale della porta, stasi cronica e aumento di pressione nel tronco di questa, consecutiva dilatazione del vaso e finalmente iperplasia dell'intima, che potrebbe essere dovuta, analogamente a quanto THOMA (4) immagina pel processo di arterio-sclerosi, tanto primaria che secondaria, ad un fatto di compenso.

E che in questo caso l'ispessimento dell'intima sia da intendersi come dovuto alla necessità di compensare la dilatazione del vaso, secondaria alla stasi, e alla diffusione del processo flogistico dal peritoneo all'avventizia del vaso, e non alla propagazione dello stesso processo all'intima, è dimostrato dal fatto che la muscolare del vaso non è alterata per infiltrazione flogistica. Riescirebbe quindi impossibile intendere, come questa fosse risparmiata e l'intima tanto gravemente colpita.

LETTERATURA.

1. FRERICHS TH. Klinik der Leberkrankheiten. Braunschweig, 1861, S. 379.
2. BALFOUR und T. GRAINGER STEWART. *Case of enlarged spleen complicated with ascites, both depending upon varicous dilatation and thrombosis of the portal vein.* Edimburg med. Journ. (Virchow's Jahresb., 1869, Bd. II, S. 74).
3. DIONISI A. *Pileflebite ateromatosa.* Comunicazione fatta alla Società Lancisiana degli Ospedali di Roma il 3 marzo 1894.
4. THOMA. *Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebesneubildung in der Arterienintima von den meckanischen Bedingungen des Blutumlaufes. Die diffuse Arteriosclerose.* Virchow's Arch., Bd. 104, Hf. 2, n. 3.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*

(44)

Anno IX. Roma, giugno 1902 Vol. IX-M. (fasc. 7).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

A proposito della relazione della Commissione Reale prussiana per lo studio dell'afta epizootica sulla cura col metodo Baccelli

per il prof. dott. N. LANZILLOTTI BUONSANTI

Direttore della R. Scuola superiore di Medicina Veterinaria di Milano.

Nella *Deutsche medicinische Wochenschrift*, n. 14, 3 aprile 1902, il prof. Loeffler ed il maggiore medico Uhlenhuth hanno pubblicato la relazione sui risultati della cura dell'afta col metodo Baccelli indirizzata al Ministro dell'istruzione e degli affari medici della Prussia.

Le conclusioni sono contrarie all'efficacia del detto metodo curativo, perchè, secondo i relatori, il sublimato non ha esercitato alcuna influenza sulla febbre e sulle localizzazioni, non ha avuto azione preventiva, e per dippiù ha ritardato la guarigione dell'afta!

La relazione rassomiglia a tante altre pubblicate in Italia ed all'estero, in quanto che è a base di apprezzamenti e di interpretazioni molto discutibili. La questione delle iniezioni endovenose di sublimato nell'afta è stata oramai così spostata nella sua vera essenza, che bisognerà attendere un altro momento di maggior calma per discuterne ed apprezzarne i risultati.

Ma nella relazione si ripete un'affermazione circa i pericoli del sublimato nei bovini che non può essere lasciata inosservata, non dovendo essere permesso che sotto la marca di nomi illustri si continuino a ripetere fatti e giudizii contrari al vero. Ed è precisamente di ciò che intendo solo occuparmi ora.

***

In base ad osservazioni e ricerche fatte io ho detto, e torno a ripeterlo, che il trattamento dell'afta con le iniezioni endovenose di sublimato ha dato la miglior prova che l'intolleranza speciale dei bovini pei preparati mercuriali è semplicemente una leggenda, e che esiste solo un'intolleranza individuale.

Ora nella citata relazione si dice che varie osservazioni avrebbero dimostrato in modo indubitato che non è infondata l'antica opinione del pericolo del sublimato, pei bovini; e che la dose di 0,20 di sublimato, anche iniettata in vari giorni, è già pericolosa. A prova di queste osservazioni si citano questi due casi.

Una giovenca, designata con la lettera *K*, del peso di kg. 125, ed un toro, denominato con la lettera *H*, del peso di kg. 300, ricevettero ciascuno quattro iniezioni di 0,05 di sublimato nel corso rispettivamente di 11 e 9 giorni. In questi due animali si ebbe una forte salivazione che durò tre settimane. Le ulcere lasciate dalle vescicole non presentavano alcuna tendenza alla cicatrizzazione. Il fondo delle ulcere era esuberante sul livello della mucosa e circondato da un anello epiteliale bianco ispessito. Gli animali mangiavano male, per cui dimagrarono. La giovenca ebbe stitichezza. Il toro fu macellato tre settimane dopo l'ultima iniezione e la giovenca morì quattro settimane dopo la stessa. L'urina dei due animali conteneva albumina.

Gli organi raccolti dai due animali furono mandati per l'esame al professore Grawitz, direttore dell'Istituto patologico di Greifswald, il quale comunicò il seguente giudizio:

« *Toro* (animale *H*). Le più gravi alterazioni si trovarono nel cuore, nel quale cominciava la metamorfosi grassosa in tutte le parti. In un pezzo d'intestino crasso v'era colite difterica recente in forma di così detta *scala a corda*, cioè con perdite di sostanza superficiali lungo le bende longitudinali e i solchi trasversali. La forma corrisponde alle alterazioni di grado leggero che si hanno nell'uomo ed anche nei cani in seguito ad avvelenamento mercuriale.

« Nella sostanza corticale dei reni v'era distinta nefrite parenchimatosa. L'intorbidamento spariva quasi completamente con l'aggiunta di soda. L'epitelio capsulare dei glomeruli era intorbidato. Non si trovarono calcificazioni nè nella sostanza corticale, nè nella sostanza midollare. Fegato e milza normali ».

Secondo Grawitz, in detto toro v'erano le lesioni di un avvelenamento mercuriale di grado leggero.

Giovenca (animale *K*). Le alterazioni in questo animale morto spontaneamente erano molto più gravi.

« La mucosa del quarto stomaco, del digiuno e dell'ileo intensamente arrossata presentava in modo esteso le note di erosioni emorragiche che nell'ileo passavano in molti punti in ulcere superficiali. Nel punto di sbocco nel cieco estesa emorragia della mucosa. Nel cieco striscie escarotiche e macchie. Nel crasso erosioni emorragiche a livello delle bende e sui follicoli. Mucosa rettale intensamente arrossata con erosioni emorragiche. Sostanza corticale renale grigio-rossastra con tendenza al giallastro; sostanza midollare intensamente arrossata. Al microscopio si riconobbe tumefazione torbida parziale dei canalicoli uriniferi flessuosi e proliferazione del tessuto interstiziale. Milza e fegato apparentemente normali. Cuore rosso-giallastro con distinta metamorfosi grassosa. »

Secondo i relatori, l'animale è morto per infiammazione cronica dell'intestino, per infiammazione cronica dei reni e per degenerazione grassosa del cuore, *lesioni che si è giustificati a considerare come conseguenza delle pregresse iniezioni di sublimato*.

Ebbene, con tutto il rispetto agl'illustri professori Loeffler e Grawitz ed al maggiore medico Uhlenhuth io mi permetto di fare osservare che essi hanno

avuto a fare, nei due casi citati, con le vere alterazioni dell'afta e non con quelle dell'avvelenamento da sublimato. E le prove fondamentali di questa mia affermazione risultano da ciò che verrò qui appresso esponendo.

***

Le antiche osservazioni, e meglio ancora quelle più accurate degli ultimi anni, autorizzano a distinguere nell'afta una *forma acuta* ed una *forma cronica*.

La forma acuta ha la durata di 5 a 7 giorni e può terminare con la guarigione (con e senza postumi permanenti), o con la morte per paralisi cardiaca.

La forma cronica può durare due a tre settimane ed anche dippiù, e termina per lo più con la morte. Gli animali sono abbattuti, rimangono estremamente deboli, per cui stanno per lo più coricati e non si possono rialzare se non sono aiutati; altri sono paraplegici o completamente paralizzati. Mangiano poco o punto. La temperatura può essere normale o poco più elevata, e talvolta anche al disotto della normale. Gli animali si trascinano marasmatici per un tempo più o meno lungo fino a che non sono macellati o muoiono per esaurimento.

Le due forme si possono osservare o su larga scala, ed allora si dice che l'afta è maligna, o qua o là a mò di casi sporadici, isolati, anche quando l'afta è in generale benigna nel maggior numero degli animali di una stalla.

Tutto ciò è stato ben assodato assai prima dell'introduzione delle iniezioni endovenose di sublimato, e, ciò che più importa, non solo clinicamente, ma con la guida e sulla base dell'anatomia patologica. Le alterazioni dell'afta sono ben conosciute specialmente mercè le osservazioni pubblicate da Johne (1), Guillebeau (2), Hafner e Schottelius (3), Kitt (4), Willach (5), Mayr (6), A. Koch (7), Faber (8), Pernice e Riggio (9), Koske (10) ed in gran parte da me constatate. Orbene le alterazioni descritte da questi osservatori sono su per giù identiche a quelle rilevate da Grawitz negli animali H e K, e furono trovate in bovini morti di afta o macellati dopo superata la malattia perchè in cattivissime condizioni, bovini che non avevano avuto, non essendo ancora in uso, iniezioni endovenose di sublimato.

(1) JOHNE. *Plötzliche Todesfälle beim Rind während und infolge der Maul-und Klauenseuche.* Deutsche Zeitschrift für Thiermedicin, X, 1884, pag. 188.

(2) GUILLEBEAU. *Ein Ausbruch von bösartiger Maul- und Klauenseuche.* Schweizer Archiv f. Thierh., 1891, pag. 190.

(3) HAFNER. *Die Sectionsbefunde bei der Maul- und Klauenseuche.* Lydtin's Thier. Mitth. 1892, pag. 182.

(4) KITT. *Die bösartige Maul- und Klauenseuche.* Monatshefte f. prakt. Thierh. IV, 1893, pag. 154.

(5) WILLACH. *Einige Sectionsbefunde bei (bösartiger) Maul- und Klauenseuche.* Deutsche thierärzt. Wochenschrift. 1893, pag. 211.

(6) MAYR. *Ueber das diessjährige Auftreten der bösartigen Maul- und Klauenseuche in einigen Gegenden Unterfrankens* in Jahresbericht der thier. Hochschule in Munchen, 1897, pag. 89.

(7) KOCH. *Letale Maul- und Klauenseuchefälle.* Oesterr. Monatss. f. Thierh., 1887, pagina 1.

(8) FABER. *Beitrag zur Kenntniss der bösartigen Form der Maul- und Klauenseuche der Rindviehes.* Deutsche thier. Woch., 1898, pag. 306.

(9) PERNICE e RIGGIO. *Intorno all'afta epizootica. Osservazioni istologiche.* Riforma medica, 1901, n. 248 e 249.

(10) KOSKE. *Beobachtungen über das Baccelli'sche Heilverfahren bei der bösartigen Maul- und Klauenseuche.* Berliner thierärz. Woch., 1892, n. 10, pag. 145.

La cosa è della massima importanza e merita che vi ci fermiamo un momento. Lasciando da parte le alterazioni polmonari di differente gradazione trovate da Lehnert (1), da Gotteswinter, Engel, Heuburger, Junginger (2), veterinari bavaresi, da Guillebeau (3), da Kitt (4), da Pernice e Riggio (5), ecc., limitiamoci agli organi esaminati da Grawitz.

1° *Cuore.* – Johne trovò il cuore di un toro, che morì tutto ad un tratto dopo di aver presentata l'afta leggera, di consistenza come cotta, con macchie nella muscolatura non nettamente circoscritte, di color rosso-grigiastro sin giallo-grigiastro. Al microscopio le fibre muscolari erano intorbidate da fini granuli albuminoidei, ed il tessuto connettivo interstiziale fortemente infiltrato di piccole cellule (infiammato).

Kitt trovò in alcuni casi dilatazione passiva del cuore; tumefazione torbida, degenerazione grassosa, infiltrazione cellulare ed infarti emorragici nella muscolatura del cuore. In un caso una molto distinta *tigratura* del cuore (focolai di degenerazione grassosa nettamente marcati come macchie puntiformi giallo ocra).

Hafner, Willach, Mayr, Faber, Koske, Lanzillotti hanno osservato parimenti la degenerazione grassosa del cuore. Tanto negli animali morti di afta, quanto in quelli che l'avevano superata e furono macellati, Pernice e Riggio trovarono le fibre muscolari del cuore pallide, con striatura appena riconoscibile ed in preda a degenerazione grassosa, talune fragmentate, altre ridotte quasi fibre connettivali, altre con aspetto vitreo. Il connettivo interstiziale conteneva granuli ed emorragie puntiformi.

Infiltrazioni sanguigne, emorragie e petecchie endocardiche sono state trovate da Guillebeau, da Schottelius, da Willach, da A. Koch.

2° *Stomaco ed intestini.* — Le lesioni in questi due organi sono immancabili e quindi sono state constatate da tutti nei bovini morti di afta o affetti dalla forma cronica e macellati.

A prescindere dalla presenza delle afte nel rumine, nel reticolo e nel centopelle e dalla consecutiva perforazione dei foglietti di questo [Uhlich (6) ed altri], dalla macerazione e dal distacco della mucosa del rumine, le alterazioni nella mucosa del quarto stomaco sono state notate da Guillebeau, da Kitt, da Willach, da Mayr. In un caso, dice Guillebeau, v'era nel quarto stomaco tale quantità di sangue da dare al contenuto l'aspetto di puro sangue.

Le alterazioni dell'intestino poi sono note da molto tempo. Già fin dal 1839, quando Rychener descrisse la forma gravissima di afta nei 2000 capi di bestiame che si trovavano sui pascoli alpini del cantone di Berna e di Friburgo, parlò di *afta apopletico-intestinale* (7). Nel 1872 Carsten Harms aveva trovato nell'intestino le lesioni riscontrate nel caglio, cioè la mucosa tumefatta, color rosso-ciliegia, con punti giallo-grigiastri, grandi persino come una lenticchia, che si potevano distaccare, ed il tessuto sottomucoso fortemente infiltrato (8).

---

(1) LEHNERT. *Bericht über das Veterinärwesen im Königreiche Sachsen.* 1872, pag. 103.
(2) Wochenschrift für Thier. und Viehz., 1892, pag. 367, 368.
(3) GUILLEBEAU. Lavoro citato.
(4) KITT. Lavoro citato.
(5) PERNICE e RIGGIO. Lavoro citato.
(6) UHLICH. *Bericht über das Vet. im Kön. Sachsen,* 1881, pag. 96.
(7) RYCHENER, Bujatrik, 2ª ediz. 1841, pag. 424 e Zeitschrift für Rindviehkunde, 1884, pag. 125.
(8) CARSTEN HARMS, *Erfahrungen ueber Rinderkrankheiten,* Berlin, 1890, pag. 240 e seg.

Anche Guillebeau notò che la mucosa dell'intestino tenue presentava i più alti gradi d'iperemia, ed aveva molti piccoli punti di colore oscuro determinati da versamento sanguigno. Prima del passaggio dal tenue nel crasso Schottelius trovò un'ansa intestinale, della lunghezza di un metro, intensamente arrossata e tumefatta con fitte emorragie puntiformi, con la mucosa superficialmente come macerata e con ulcere emorragiche longitudinali. Il contenuto di questa porzione dell'intestino era fluido e sanguinolento, il qual reperto fu trovato in alcuni bovini altresì da Gotteswinter e da Willach. Anche Kitt e Mayr descrivono più o meno identiche alterazioni intestinali.

Pernice e Riggio parlano di iperemia e di infiltrazioni parvicellulari di tutti gli strati dell'ileo, specie attorno ai vasi, le cui pareti sono ispessite: di emorragie a chiazze piccole nella mucosa e nella sottomucosa; di distruzioni in punti circoscritti interessanti talvolta tutto lo strato superficiale della mucosa corrispondente ed anche le glandole; di villi infiltrati e di follicoli del Peyer ipertrofici.

Di forte arrossimento della mucosa del retto parlò Willach. Mayr descrisse un'intensa infiammazione con punti emorragici. Faber ha visto in vita fuoriuscita di sangue dal retto e dalla vagina.

3° *Fegato, milza e reni.* — Tutti coloro che hanno fatto autopsie di animali morti di afta hanno trovato in generale alterazioni nel fegato, nella milza e nei reni.

L'ingrossamento del fegato con parenchima molle, spappolabile, degenerato in grasso, con cistifellea distesa, mucosa ispessita e bile concentrata è stato segnalato da Guillebeau, Hafner, Gotteswinter, Engel, Willach. Rimarchevoli le alterazioni istologiche (Pernice e Riggio).

La milza è stata trovata ingrossata, di consistenza molle, con parenchima simile a catrame, nerastro, untuoso (Gotteswinter). Pernice e Riggio hanno descritto la splenite con infiltrazione speciale pigmentaria di alto grado. Altre volte la milza non presentava alterazioni.

Le alterazioni dei reni, che dopo l'introduzione delle iniezioni endovenose di sublimato si sono ritenute prodotte da questo preparato, si sono trovate sempre nell'afta. Di reni iperemici, rammolliti, con intorbidamento hanno parlato Guillebeau, Gotteswinter, Willach e Koske Interessantissime e particolareggiate le alterazioni istologiche descritte da Pernice e Riggio. In un bue morto di afta, dopo 18 giorni dacchè fu attaccato dalla malattia, sezionato da me a S. Martino, nei dintorni di Coimbra (Portogallo), il rene sinistro aveva tale emorragia interna che spaccandolo in senso longitudinale parve di aprire un ematoma. La sostanza corticale era molto rammollita (1).

È rimarchevole il fatto della tendenza dei veterinari a pensare sempre al carbonchio di fronte alla sintomatologia clinica presentata dai bovini con afta maligna, e più di tutto di fronte alle alterazioni trovate all'autopsia e specialmente nel quarto stomaco e nell'intestino che si vogliono ora riferire ad ogni costo all'azione del sublimato. Più rimarchevole ancora questo altro fatto, che il prof. Guillebeau di Berna nel 1891 dal reperto anatomico riscontrato negli animali morti di afta ebbe l'impressione di un'analogia col reperto di un avvele-

(1) N. Lanzillotti Buonsanti, *La cura dell'afta col metodo Baccelli in Portogallo.* Clinica veterinaria, 1902, n. 20, pag. 235.

namento, al punto da indursi a far esaminare il contenuto intestinale e parti di cadaveri dal chimico cantonale dott. Schaffer. Il risultato, com'è facile comprendere, fu completamente negativo per tutti i veleni principali.

Pernice e Riggio, che hanno fatto lo studio più importante e completo delle lesioni istologiche dell'afta nell'Istituto patologico del prof. Sante Sirena di Palermo, hanno caratterizzato nel seguente modo le principali alterazioni trovate: 1° degenerazione delle fibre del cuore e dei muscoli con infiltrazione parvicellulare del connettivo; 2° broncopolmonite emorragica a focolai isolati, o confluenti nodulari, peribronchite, enfisema vescicolare; 3° epatite interstiziale atrofica, con grave degenerazione e necrosi delle cellule epatiche, pigmentazione; 4° splenite, con infiltrazione speciale pigmentaria di alto grado; 5° nefrite emorragica; 6° lesioni di necrosi delle cellule nervose; 7° enterite emorragica.

Tutte queste alterazioni, ma in grado meno pronunciato e meno esteso sono state riscontrate da Pernice e Riggio anche negli organi (specialmente nel fegato e nei reni) degli animali aventi superato il periodo febbrile dell'afta, apparentemente guariti, con postumi però ancora di lesioni alla mucosa boccale in via di riparazione più o meno progredita.

***

Da tutto quello ch'è stato esposto fin qui si ha ben il diritto di ammettere che le lesioni descritte dal prof. Grawitz e trovate negli animali H e K erano le lesioni proprie dell'afta cronica e non dell'avvelenamento da sublimato. Casi identici a quello del toro e della giovenca citati da Loeffler e Uhlenhuth sono frequenti nella pratica e sono stati segnalati assai prima dell'introduzione della cura col metodo Baccelli. Se ne osservano spesso anche oggi, ma se per caso gli animali sono stati assoggettati alle iniezioni endovenose di sublimato, è assai comodo incolpare questo come causa della morte e delle gravi alterazioni che si trovano all'autopsia.

Un caso tipico di questo genere, già accennato, è stato osservato a S. Martino nei dintorni di Coimbra (Portogallo). Si trattava di un bue di razza Mirandes, di anni 5, malato di afta da 18 giorni. Quando io lo visitai verso le 5 pomeridiane del 24 febbraio, coi veterinari Guerriero Mestre di Lisbona e Correa Mendes di Coimbra, era coricato e quasi agonizzante. I tentativi per farlo rialzare riescirono infruttuosi. Era stato applicato il solito trattamento del solfato di rame, e le ulcerazioni alla bocca ed ai piedi erano guarite. S'iniettarono 0.15 di sublimato più per una questione d'esercizio che per altro. Il bue infatti morì tre ore dopo.

All'autopsia fatta all'indomani si trovò il fegato ed il cuore fortemente degenerati in grasso. Il rene sinistro era trasformato in un vero ematoma. La sostanza corticale dei reni era molto rammollita. Sull'intestino qua e là delle ecchimosi (1).

Il prof. Fogliata di Pisa mi comunica (2) due casi interessanti in conferma di quanto vengo asserendo. In una stalla a Cisanello, presso Pisa, alcune vacche

---

(1) N. Lanzillotti Buonsanti. *Lavoro citato.*

(2) Lettere del prof. Fogliata del 4 e 13 aprile con relazioni del dott. Barbieri e dottore Giannelli.

affette da afta curate coi metodi ordinari (quindi senza sublimato) guarirono tutte. Una di esse rimase un po' malaticcia e al 38° giorno morì. Il dott. Barbieri che fece l'autopsia trovò il quarto stomaco occluso da un coagulo sanguigno. L'intestino tenue nel primo tratto era pieno di sangue ed aveva la mucosa con chiazze e punti ecchimotici. Alcuni pezzi di ferro trovati verso il piloro furono esclusi come causa dell'emorragia.

In un'altra stalla, sviluppatasi l'afta, il dott. Giannelli applica il metodo Baccelli e gli animali guariscono bene e prestissimo. Una vacca sola, che ebbe tre iniezioni di 0. 05 di sublimato in tre giorni e guarì prontamente, si ammalò improvvisamente dopo 26 giorni e morì al 28° giorno. Questa vacca fu visitata dal prof. Fogliata in consulto. All'autopsia si trovò abbondante emorragia nell'esofago, nel quarto stomaco, ecchimosi ed emorragia in alcuni tratti dell'intestino. Non si trovò alcun corpo straniero.

Anche in questi casi si trattò indubbiamente di morte a causa di lesioni determinate dall'afta.

***

Ma con tutto ciò non intendo di asserire che il sublimato sia innocuo e che non possa determinare fatti di avvelenamento. Dico solo che la tolleranza dei bovini è maggiore di quel che si crede generalmente, e che l'intolleranza è solo individuale con una percentale molto bassa ed anche insignificante, trascurabile. È appunto la cura col metodo Baccelli che ha il merito di aver dato questa dimostrazione, sfatando la vecchia leggenda. Alcune ricerche di iniezioni endovenose di sublimato in animali sani hanno contribuito a questa dimostrazione.

Günther ha iniettato a bovini sani anche dosi elevate, tossiche, di sublimato, cioè 0. 35 in un bovino di kg. 158 $^1/_2$ e 0. 50 in un altro di kg. 189, senza gravi conseguenze, constatando solo fenomeni di breve durata che poi cessarono (1).

Schmidt iniettò in una vacca tubercolotica di circa kg. 312 dal 14 al 27 gennaio 1902 0. 95 di sublimato. Dopo i primi 0. 55 non si ebbe alcuna alterazione generale; quando s'iniettarono gli ultimi 0. 40 l'animale ebbe sete, appetito alterato, salivazione. All'autopsia non si notò nulla di particolare, ad eccezione di un'alterazione della milza (tumefazione non emorragica); mancavano le effusioni sanguigne che si credeva di trovare. Stomaco ed intestini completamente normali (2).

Io stesso ho sperimentato col mio assistente dott. Bernardini per parecchi mesi l'azione del sublimato in una vacca sana con risultati veramente straordinari e tali da rafforzare la convinzione espressa che l'intolleranza dei bovini per questo preparato è semplicemente una leggenda.

Si trattava di una vacca di razza Schwitz, di anni 10, del peso di kg. 471, castrata nel maggio 1901. Furono fatte in tre periodi le seguenti iniezioni endovenose di sublimato.

---

(1) GÜNTHER. *Intravenöse Sublimatinjectionen bei gesunden Rindern* (*Ein Beitrag zur Baccellimethode*). Thierärztliches Centralblatt, 1902, n. 4, pag. 63.

(2) SCHMIDT. *Ueber die intravenöse Application des Sublimates.* Berliner thierärzt. Woch., 1902, n. 12, pag. 181.

I. Periodo — Dal 18 ottobre al 31 dicembre 1901 la vacca ricevette gm. 3. 90 di sublimato con qualche giorno d'intervallo e poi giornalmente dal 9 al 31 dicembre. La dose per ogni iniezione era di 0. 10, di 0. 15, di 0. 20 e qualcuna di 0. 35. La vacca cessò di mangiare e di ruminare il 22 dicembre. Cessate le iniezioni, si ristabilì. Si osservò in generale stitichezza. Si notarono 3 piccole ulcerazioni sul margine gengivale superiore.

II. Periodo. — Dal 7 al 20 gennaio 1902 s'iniettarono gm. 2. 50 di sublimato. Le iniezioni si sospesero perchè l'animale non mangiava più e non ruminava. Defecazione rara e stitica; urinazione frequente e abbondante. Il 26 gennaio tremori muscolari e scroscio dei denti. La vacca era notevolmente dimagrata e presentava una diminuzione di peso di 60 kg. Ricominciò a mangiare. Con abbondanti razioni e con iniezioni sottocutanee giornaliere di olio di olive ritornò ben presto allo stato primitivo di nutrizione.

III. Periodo. — Dal 24 marzo all'11 aprile, con interruzione di soli 3 giorni, s'iniettarono gm. 5. 15 di sublimato con dosi per lo più di 0. 40 (1). Il 5 aprile: inappetenza; cessazione della ruminazione; feci dure e di colore oscuro. Col giorno 9 il dimagramento pareva aumentasse visibilmente. Le funzioni digestive erano quasi totalmente scomparse; pochissime feci dure. L'alito di odore fetidissimo, insopportabile; tremori muscolari; pelo arruffato. Il 10 le feci erano molli, ricche di muco e fetidissime. L'animale era barcollante, per cui rimaneva continuamente sdraiato, assopito, con la testa ravvicinata all'addome. La mattina del 14 aprile, dopo di aver presentato respirazione affannosa per circa 1 ora, morì alle 11 e mezzo sdraiandosi sul fianco sinistro.

Nel corso di 6 mesi (meno 4 giorni) s'iniettarono alla vacca gm. 10. 95 di sublimato. Non si osservò mai nè eczema, nè stomatite, nè ptialismo, nè dissenteria.

Nel I periodo si trovò mercurio nella saliva, nell'urina, nelle feci, nel latte. In due determinazioni l'albumina nell'urina era mezzo per mille.

Nel II periodo si trovò mercurio in quantità discreta nel sangue integro; se ne trovarono traccie in quello defibrinato ed in un pezzo di muscolo della coscia esportato, Nel latte il mercurio era gm. 0. 003 per litro.

Nel III periodo le analisi quantitative dettero questi risultati: nelle feci mercurio gm. 0. 0057 per mille; nell'urina mercurio gm. 0. 006 per mille, albumina 1. 20 per mille, zucchero gm. 2. 80 per mille (2).

Dal protocollo dell'autopsia, fatta nell'Istituto patologico di questa Scuola dal direttore prof. Piana ed assistente dott. Stazzi, rileviamo quanto segue. Iniezione notevole dei vasi della pia madre; edema del cervello, con siero nei ventricoli; ispessimento notevole e consistenza fibrosa della pituitaria. Trombosi delle giugulari e di buon tratto delle vene sottocutanee addominali (erano state fatte 50 iniezioni in queste vene!); coaguli scolorati e poco aderenti nelle

---

(1) Per le iniezioni in questo terzo periodo abbiamo adoperato i *soloidi* di sublimato preparati dalla rinomata casa Burroughs Wellcome and Co. di Londra. I soloidi contengono ciascuno 0. 05 di sublimato ed una quantità sufficiente di cloruro di sodio. Sono solubilissimi al punto che basta metterli nella siringa contenente l'acqua distillata sterilizzata. La loro utilità pratica è indiscutibile.

(2) Le analisi sono state eseguite sempre col metodo dell'elettrolisi sotto la direzione del prof. Menozzi nel Laboratorio di chimica agraria e stazione agraria sperimentale della R. Scuola superiore di agricoltura.

arterie polmonari. Leggero edema del polmone con un focolaio di pneumonite. Cuore normale per volume, consistenza e nelle valvole; rare ecchimosi sull'epicardio lungo le coronarie e sull'endocardio del ventricolo sinistro. Fegato con lesioni di distomatosi grave. Rene sinistro normale; destro con sostanza corticale notevolmente iperemica. Stomaci normali; intestino tenue alquanto iperemico coperto da mucosità.

I singoli organi sono stati raccolti e conservati per l'esame istologico.

*
* *

Ho voluto esporre tutto ciò coi maggiori particolari possibili perchè chi legge possa formarsi un concetto esatto sulla questione dell'intolleranza dei bovini pei preparati mercuriali, e possa convincersi altresì che le lesioni descritte dal professor Grawitz sono veramente proprie dell'afta e non riferibili ai pochi centigrammi di sublimato iniettati agli animali.

II.

Istituto della II Clinica Medica della R. Università di Napoli
diretto dal prof. A. Cardarelli

Contributo alla istologia delle formazioni annesse alla glandola tiroide

pel dottor M. CRISPINO.

Dacchè la fisiologia contemporanea va riconoscendo notevoli proprietà funzionali ad alcuni di quei piccolissimi organi (paratiroidi), che trovansi aggregati al corpo tiroide, importanti e razionali modifiche sono destinate a compiersi nella patogenesi di quelle affezioni, che si ritengono legate, più o meno direttamente, ad alterata funzione tiroidea. E proprio in epoca recentissima, mentre la fisiopatologia della tiroide e delle altre glandole, che le sono annesse, è appena abbozzata, lo studio dell'apparato tiroideo comincia ad estendersi ancora alla ricerca di quelle alterazioni anatomiche e funzionali, che sono in rapporto di alcune malattie generali, come quelle da infezione e da intossicazione.

Con questo indirizzo, e perchè riesca agevole progredire su questa via, occorre, per i fini diretti della *patologia,* possedere, innanzi tutto, una nozione esatta delle condizioni anatomo-istologiche della glandola tiroide, e delle altre formazioni glandolari, che vi si connettono.

A tale motivo, io ho creduto di proseguire questo studio, di natura puramente istologica, prima di completarne altri, inerenti alla fisiologia ed alla patologia tiroidea. Ed in vero, avendo avuto l'opportunità di esaminare molteplici tiroidi, provenienti da animali di diversa specie, mi è occorso talvolta di rilevare delle particolarità anatomo-istologiche, che erano degne di una speciale attenzione. Esse riflettevano, maggiormente, la costituzione ed i rapporti, che per rispetto al corpo tiroide del coniglio, assumono appunto quelle formazioni glandolari, che trovansi aggregate alla tiroide medesima.

Se non che, data l'importanza dell'argomento, e l'indole delicata di un tal genere di osservazioni, io ho creduto di farne oggetto di ulteriori ricerche, appositamente istituite; di cui si dà conto in questa brevissima nota.

Con la scoperta delle differenti formazioni glandolari, che in un certo numero di specie animali, si trovano, quali aderenti e quali incluse nel corpo tiroide, questo può o deve considerarsi come un apparecchio anatomico complesso. Ma per sopperire alle più precise esigenze di interpetrazioni embriologiche e fisiologiche, si è invece inteso il bisogno di procedere sempre più ad una distinzione maggiore tra il tessuto glandolare tiroideo e quello delle varie formazioni glandolari, annesse più o meno direttamente alla tiroide. Onde è che queste ultime, distaccate completamente, sono state tutte comprese, a causa della loro topografia, sotto il nome di GLANDOLE ACCESSORIE OD ORGANI SATELLITI DEL CORPO TIROIDE.

Esse sono, oltre le *tiroidi accessorie*, cui non si annette che scarsissima importanza, le *paratiroidi*, i *granuli timici* e le *cisti epiteliali*. Bisogna considerare inoltre le fibre *muscolari*, le quali, benchè come rarissimo reperto, possono trovarsi incluse nel lobo della tiroide.

PARATIROIDI.

Una maggiore prevalenza tra gli organi satelliti della glandola tiroide hanno indubbiamente le paratiroidi; e ciò non solo per l'alto valore fisiologico, che a loro si è dovuto riconoscere; ma anche per una maggiore importanza anatomica, fondata in parte sullo stato di indipendenza relativa, che spesso assumono, ed in parte ancora sulla costanza e grandezza della loro costituzione.

Generalmente le paratiroidi si distinguono in paratiroidi esterne ed interne, a causa del loro rapporto topografico con la massa glandolare del corpo tiroide; ma nè questa distinzione, nè la relativa nomenclatura han trovato fin oggi un consenso di stabilità, per la differente interpetrazione, che i singoli AA. hanno creduto rilevare dalla provenienza o natura delle due paratiroidi.

Infatti la paratiroide esterna è chiamata: *glandula tiroidea* da GLEY e CRISTIANI, *corpuscolo epiteliale esterno* da KOHN, *glandula tiroidea esterna* da JACOBY, *glandula timica* da PRENANT e VERDUN, *paratimo III* da GROSCHUFF: e la paratiroide interna ha ricevuto il nome di *resti embrionarii* da BABER-WOELFLER e ZILINSKA, di *corpuscolo epiteliale interno* da KOHN, di *glandula tiroidea interna* da JACOBY, di *paratimo IV* da GROSCHUFF e di *glandula tiroidea* semplicemente da PRENANT-SIMON e da VERDUN e dalla generalità degli AA. francesi.

La paratiroide esterna è stata la prima ad essere riconosciuta: essa vista nell'uomo per la prima volta da SANDSTRÖM nel 1880, fu dallo stesso rinvenuta eziandio nel cane, gatto, coniglio, cavallo e bue. In seguito, a causa della sua facile constatazione fu prontamente riconfermata dalle osservazioni di GLEY e CRISTIANI e di molti altri osservatori, che la ricercarono nelle più differenti specie animali: mammiferi, carnivori, roditori, ruminanti, solipedi, cheirotteri, insettivori.

All'incontro la peculiare topografia della paratiroide interna, inclusa il più delle volte nel corpo tiroide, ha impedito, che fosse stato oggetto di più pronte

e sicure ricerche; giacchè, come facilmente si comprende, la sua presenza non si presta così agevolmente ad uno studio, che non sia completo, dei lobi tiroidei.

A tale motivo, la sua constatazione si è fatta in un'epoca posteriore a quella della paratiroide esterna. Giacchè se oggi possono interpetrarsi nel loro reale e giusto valore le descrizioni fatte da BABER nel 1881 e da ROGOWITSCH nel 1882, riferentisi a noduli embrionali, riscontrati nelle tiroidi di carnivori, ed il reperto di CAPOBIANCO nel 1893 di un nodulo a struttura embrionale, circondato da capsula connettivale, rinvenuto nella tiroide di un coniglio; bisogna riconoscere che questi non costituiscono che i primi cenni letterari sulla presenza e struttura della paratiroide interna. Ma la più esatta e determinata esposizione della paratiroide interna deve attribuirsi a NICOLAS, il quale nel 1893 dimostrò, che nell'interno dei lobi tiroidei potevano trovarsi delle vere grandule paratiroidee, simili a quelle scoperte da SANDSTRÖM, e che da costui non erano state vedute.

Allo stato attuale, massime dopo le numerose ed importanti ricerche compiute specialmente sulla fisiologia delle paratiroidi, la presenza della paratiroide interna in una serie di animali è nel dominio delle conoscenze comuni. Essa è stata trovata nel cane, gatto, montone, coniglio, scimmia; e ricercato invano nel topo, nella cavia, nel ratto, ed in altri animali.

Nell'uomo la sua esistenza è stata oggetto di contrasto tra gli AA. Negata da KOHN, è stata ammessa da SCHAPER e da MÜLLER, secondo le cui descrizioni ed i cui dati, prevalentemente istologici, esisterebbe una paratiroide interna da ciascun lato, riconoscibile al taglio colorato di un'intera sezione di lobo laterale. Ma da osservazioni più recenti si è inclinati a ritenere, che la tiroide dell'uomo sia sfornita di una paratiroide interna nel senso letterale della parola; laddove per le ricerche embriologiche di PRENANT, VERDUN ed altri, deve considerarsi come tale quella delle due paratiroidi esterne, accompagnanti ciascun lobo, che è situata superiormente (LUCIANI, LIVINI).

Analogamente può spiegarsi l'assenza della paratiroide interna in altri animali superiori; dappoichè quell'abbozzo epiteliale embrionario, onde proviene e si sviluppa la paratiroide interna, non sempre resta incluso nel parenchima tiroideo, o inclusovi da principio, ne esce in un'epoca posteriore, confondendosi colla paratiroide esterna.

Se non che, non esistendo alcun carattere speciale per conoscere quale sia la paratiroide esterna e quale l'interna in quegli animali, che posseggono più paratiroidi esterne; e se sia l'interna o l'esterna, in quelli che ne posseggono una; la sola ricerca embriologica può menare ad una determinata e sicura constatazione.

Dappoichè la origine embrionaria dei due piccoli organi oramai si ritiene nettamente distinta; provenendo la paratiroide esterna dall'epitelio della parete dorsale della 3ª plica branchiale, onde ugualmente si origina il timo; e la interna dalla parte dorsale ed esterna della 4ª plica branchiale, dalla cui parete ventrale provengono i lobi laterali della tiroide (PRENANT, VERDUN).

Pel coniglio, la distinzione delle due paratiroidi in esterna ed interna, cor-

risponde perfettamente alla loro topografia; essendo la esterna perfettamente delimitabile fuori del parenchima tiroideo, e trovandosi l'interna racchiusa nella spessezza del corpo tiroide.

La paratiroide esterna, situata più o meno in vicinanza del lobo laterale, vi si dispone, nel maggior numero dei casi, caudalmente; e si trova sempre in relazione di dipendenza con uno dei principali tronchi vasali, diretti alla tiroide. Essa è riconoscibile facilmente per la sua forma, pel differente colorito, e per la perfetta delimitazione. Ma non mancano casi, in cui la paratiroide esterna, pur mantenendo i suddetti rapporti, si trovi dislocata altrove. Eccezionalmente, io l'ho trovata disposta, financo, come si mostra la paratiroide esterna del cane, cioè collocata come in una specie di nicchia, scavata sulla superficie esterna del lobo, nello spessore di esso; e da cui era separata per l'involucro connettivale. Anzi in tale contingenza ho notato che, per caso, esse a causa di un notevole rientramento della propria capsula fibrosa, subiva una specie di divisione; per cui in qualche taglio appariva bilobata, ed in qualche altro si riceveva l'impressione di una doppia paratiroide esterna.

La topografia della paratiroide interna nel coniglio non si può intendere senza una sommaria descrizione dei lobi laterali.

Questi, è noto, non sono perfettamente liberi ed isolati, come nel cane, nel montone, nella cavia, ecc. ecc.; ma vengono uniti da una formazione connettivale, proveniente dalla comune capsula fibrosa, la quale consiste in una bandella sottile, ma larga: questa, corrispondendo col suo impianto verso il terzo inferiore del lobo, a mo' di istmo, si dispone a ponte sulla trachea. E per rispetto alla trachea, che rappresenta l'asse mediano, i due lobi, in ciascuno dei quali si distinguono due facce e due margini, si situano in modo, da distinguere una faccia esterna, che è convessa, ed una faccia interna, che è piana; un bordo mediale che è anteriore, ed un bordo esterno, che è posteriore.

Dal margine mediale anteriore, e propriamente a livello dell'unione del lobo con l'istmo congiuntivale, si inizia una specie di solco, scavato sulla faccia interna, il quale si approfondisce nello stroma glandolare. Esso si dirige piuttosto obliquamente dal basso in alto, e da dentro in fuori; e serve, oltrechè per l'immissione ed il passaggio dei principali tronchi nervosi e vasali, che vanno alla tiroide (ilo del lobo), per ricevere ancora dentro di sè le formazioni annesse al corpo tiroide del coniglio, tra cui la paratiroide interna. Questo solco non apparisce chiaramente ad occhio nudo, a ragione dell'involucro fibroso, che esteriormente lo chiude; esso però è evidente alle sezioni condotte marginalmente; ma ciò non toglie che talvolta si lascia manifestamente scorgere, anche dall'esterno, per una depressione lineare della capsula.

L'ubicazione adunque della paratiroide interna corrisponde alla suddetta regione; dove si è sicuri di rintracciarla senz'altro; giacchè la sua presenza nel corpo tiroide del coniglio è decisamente costante.

Situata quasi nella parte media di questo solco intratiroideo, essa in generale è tanto più vicina alla faccia interna, che a quella esterna del lobo; e poichè serba nella sua disposizione la medesima inclinazione del solco, che la

raccoglie, cioè da sopra in sotto, e da fuori in dentro, viene per necessità ad accostarsi col suo polo inferiore, maggiormente al margine mediale anteriore del lobo stesso. Talvolta, però, a causa dell'eccezionale suo sviluppo la paratiroide interna può, sorpassando i margini del solco, sporgere per il suo segmento inferiore sulla faccia interna della tiroide; ma nelle condizioni ordinarie essa trovasi avviluppata completamente dal tessuto tiroideo; onde la sua constatazione è affidata esclusivamente all'esame istologico.

Ho accennato a questi rapporti topografici; perchè pel coniglio, che è pure l'animale, sul quale più frequentemente cadono le ordinarie sperimentazioni, non esiste, nella letteratura, tranne i dati forniti dal Kohn, alcun'altra precisa descrizione sull'anatomia dell'apparato tiro-paratiroideo. E per converso ritengo inutile qui ripetere quanto dettagliatamente si riferisce all'aspetto generale, alla forma ed alle dimensioni delle due paratiroidi; giacchè nel coniglio questi caratteri non differiscono da quelli di altri animali, e notoriamente accettati.

Se non che, oltre dei surriferiti rapporti, la cui conoscenza è utile per la constatazione delle due paratiroidi, annesse al corpo tiroide del coniglio, ve ne sono altri, che hanno un valore ancora più importante nello studio del tessuto paratiroideo. La loro natura, però, è puramente istologica; e riflette le comunicazioni che uniscono queste due piccolissime formazioni glandulari con il tessuto delle altre glandule vicine. Le quali comunicazioni interessano raramente la paratiroide esterna; ma sono più frequenti e di vario ordine per la paratiroide interna.

Di fatti la paratiroide esterna non entra mai in relazione di continuità strutturale nè con la paratiroide interna, nè con l'epitelio della tiroide, ma solo straordinariamente si connette col lobulo timico esterno, quando questa raramente la accompagna (Kohn).

Laddove la paratiroide interna contrae rapporti, costantemente con la cisti epiteliale interna del lobo, eccezionalmente con le granulazioni timiche interne (reperto a descrivere); e non infrequentemente, ancora, con il tessuto tiroideo circostante.

In seguito occorrerà dover ritornare sui rapporti strutturali esistenti tra la paratiroide esterna ed il lobulo timico esterno, e tra la paratiroide interna con la cisti epiteliale ed il lobulo timico interno, ma le connessioni riguardanti la paratiroide interna ed il tessuto tiroideo, meritano qui uno speciale riguardo; tanto più, che esse si annodano da una parte, alla singolare costituzione dello epitelio paratiroideo, e dall'altra alla dibattuta questione, sulla presunta evoluzione dell'epitelio medesimo, e alla sua trasformazione in tessuto tiroideo.

Fin dal 1880 Wölfler avea descritto nella tiroide dell'adulto, e particolarmente nella regione periferica, delle zone di parenchima, rimaste allo stato embrionale, che potevano persistere in tale stato fino ad età molto avanzata; ma Sandström, che nell'istessa epoca avea scoperta e descritta la paratiroide esterna, notando l'analogia tra l'epitelio paratiroideo e quello embrionale della tiroide, accennò l'ipotesi di considerare la paratiroide come delle piccole tiroidi arrestate nel loro sviluppo. Baber nel 1882, rilevando la medesima analogia strutturale

tra paratiroide e tiroide dell'embrione ammise la trasformazione della paratiroide in tessuto tiroideo; ma come un fatto tutto al più eccezionale. Rogowitsch, che nel 1888, avea rinvenuti nella tiroide dei noduli epiteliali a struttura embrionale (para-tiroide interna non ancora identificata), li considerò come materiale di riserva, alla cui dipendenza si operava la rigenerazione del tessuto tiroideo, a seconda dei bisogni fisiologici.

In seguito con le ricerche di Gley comincia un altro periodo, nel quale la trasformazione possibile del tessuto paratiroideo in quello tiroideo adulto (formazione di vescicole), è vivamente discussa; tanto più che la questione principiò a trattarsi anche dal lato fisiologico. Di fatti mentre nel 1893 Gley pel coniglio, Cristiani pel ratto e pel topo, Gley e Physalix pel cane, si accordono nel considerare dal punto di vista istologico la perfetta somiglianza tra la paratiroide, e la tiroide embrionale; e lo stesso Gley e Von Eiselberg, sperimentando il primo sul cane, ed il secondo sul montone e sul cavallo, attribuiscono alla paratiroide la facoltà di sostituire la funzione tiroidea; questi risultati sono vivamente combattuti da Moussu (1893), Hofmeister (1894) Blumreich e Jacoby (1896). L'interpetrazione istologica del tessuto paratiroideo si divide quindi in due campi, nettamente opposti: Hofmeister, Nicolas, Blumreich e Jacoby e financo lo stesso Gley riguardano la paratiroide come organo a sè, e perfettamente indipendente dalla tiroide; laddove Hürthle, Zielinska, Podack, Müller, Schmid e Schaper, insistono nella possibile trasformazione dell'epitelio paratiroideo in tessuto tiroideo.

La causa di un così disparato tenore di vedute, va riposta più di tutto nel differente aspetto, con cui si presenta il tessuto paratiroideo; giacchè, se la cellula epiteliale della paratiroide somiglia generalmente a quella della tiroide embrionale, la disposizione dell'epitelio paratiroideo è evidentemente polimorfa.

Dalle mie osservazioni, di fatti, io debbo riconfermare la generale distinzione fatta da Kohn sulla varia disposizione dell'epitelio paratiroideo, per cui il parenchima glandolare assume tre forme diverse:

1° la compatta;
2° la reticolare;
3° la lobulare.

Se non che, siccome Kohn, il più convinto sostenitore dell'autonomia delle paratiroidi, osserva, che i suindicati tipi di tessuto rappresentano delle tappe successive della medesima evoluzione, che sembrano essere indifferenti dall'età dell'animale, e legati piuttosto alla sua diversa specie, io debbo aggiungere, che nei conigli adulti ho avuto occasione di riscontrare tutte e tre le suddette forme, differentemente tra loro combinate.

Nella forma compatta, l'epitelio costituisce una massa continua, che viene appena interrotta qua e là da sottili sepimenti connettivali, tra cui si insinuano le esili ramificazioni vasali. Questa è la forma ordinaria, tipica del tessuto paratiroideo, e che ordinariamente si incontra pel coniglio sia nella paratiroide interna che nell'esterna.

Nella forma reticolata, dei cordoni epiteliali, disposti a reticolo, ed anasto-

miz‹antisi tra loro, sono divisi da una trama connettivale più larga: questo tipo si vede raramente nel coniglio, e più nella paratiroide interna.

Nella forma lobulare l'epitelio si raggruppa in accumoli rotondi, formanti delle masse fitte di tessuto, le quali sono separate da considerevoli spazii congiuntivali. Nel coniglio una tale disposizione, mentre non è infrequente per la glandola esterna, non si osserva mai in quella interna.

Ora avviene, che, tanto la forma reticolare, che quella lobulare, possono in alcune speciali contingenze, massime quando rattengono dentro di loro un accumulo di sostanza elaborata, di aspetto somigliante al colloide, e che come questa si colora, mentire fino ad un certo punto la disposizione vescicolare del tessuto tiroideo. Evidentemente però, se può affermarsi, che in questo caso il tessuto paratiroideo assume una *forma cavernosa*, si è sempre lontani dalla tipica costituzione della vescicola; senza dire che l'epitelio mantiene la maggior parte delle sue proprietà istologiche, così differenti da quelle della tiroide.

In questa, la cellula della vescicola adulta è costituita da un epitelio cubico con protoplasma granuloso molto evidente, e con grosso nucleo poco colorabile, nel quale chiaramente si scorge la rete cromatica; mentre l'epitelio della paratiroide apparisce rotondeggiante con protoplasma scarsissimo e con mediocre nucleo, fortemente colorabile, e nell'insieme presenta un aspetto embrionale.

Analogamente il prodotto, elaborato dell'epitelio paratiroideo, che da alcuni è stato paragonato alla sostanza colloidea (Schaper), e da altri ritenuto conforme a quello che si osserva nell'epifisi, è dalla maggioranza degli AA. ritenuto di natura differente. Una recentissima ed importante pubblicazione del Livini considerando gli elementi epiteliali delle paratiroidi, come vere e proprie cellule glandolari, distingue principalmente due sostanze di natura differente, elaborate da queste cellule: una sotto forma di granuli o masse di volume diverso, che si colora, come la sostanza colloide, ed un'altra fatta di granuli minuti, che si colora diversamente come la sostanza cromatica del nucleo.

In alcune condizioni, elaborerebbe un terzo prodotto, il grasso; ed un quarto ancora, rilevabili tutti dalle singolari proprietà istochimiche.

In quanto poi all'aspetto caratteristico, che offrono quei piccoli accumuli epiteliali del parenchima tiroideo, i quali, per la mancata evoluzione, contrastano così notevolmente con la generale conformazione vescicolare dell'organo; è d'uopo riconoscere che la loro identificazione si compie con la più grande sicurezza.

Wölfler che pel primo li ha descritti, li ripone principalmente nella zona marginale della glandola, oltrecchè nel suo interno. Gli osservatori posteriori, confermando i rilievi di Wölfler, insistono sopratutto su quegli ammassi epiteliali, che talora si notano nello spazio, intercedente tra più acini tiroidei vicini: (ammassi interacinosi di Baber).

Evidentemente però questi accumoli epiteliali, conservando il loro tipo embrionale, si avvicinano alla configurazione dell'epitelio paratiroideo; ma la loro sede, i loro rapporti, e talvolta l'iniziale evoluzione in alcuni di essi eliminano ogni dubbio sulla loro natura.

Definito così sommariamente lo stato delle nozioni possedute sulle proprietà istologiche dei due tessuti glandolari, resta spianata la via dello studio delle *connessioni parenchimali*, che talora si incontrano tra l'epitelio della tiroide e quello della paratiroide interna.

Di queste connessioni il primo a parlarne è stato Kohn, che avendole viste nel gatto e descritte, nel 1895, torna ad accennarle pel coniglio nel 1896. Verdun nel 1897 le riconferma, avendo avuto occasione di riscontrarle nel gatto medesimo; ma Müller al contrario nega, che nella paratiroide interna vi siano questi mezzi unitivi descritti da Kohn.

Nel coniglio adulto queste connessioni tra l'epitelio delle due glandole sono un reperto non raro; onde a me è riuscito, non solo di rilevarle, ma di studiarne le differenti forme, le quali si raggruppano in due grandi categorie.

1. *Connessioni dirette:* sono quelle, che si incontrano più frequentemente e che dànno luogo ai più svariati tipi.

La paratiroide, che per la maggior parte della sua periferia apparisce perfettamente libera, e delimitata dalla propria capsula connettivale, si continua per un suo segmento immediatamente con il parenchima della tiroide; di guisa che risulti un saldamento dei due tessuti, con la scomparsa dell'involucro connettivale. Talvolta in alcuna di tali connessioni è possibile seguire ancora per un certo tratto la sottile capsula fibrosa; ma generalmente essa si continua con il rivestimento fibroso del lobulo tiroideo, cui la paratiroide si congiunge.

Ma l'importante consiste più di tutto nel vedere come differentemente si comporta l'epitelio paratiroideo, congiungendosi con quello della tiroide; dappoichè, se vi sono dei casi in cui la linea di demarcazione tra l'epitelio delle due glandole è così netta e recisa da spiccare vivamente, ve ne sono altri, nei quali non riesce possibile rilevare una tale linea di stretta separazione.

Nella prima condizione, in forza del brusco e reciso passaggio dall'una all'altra costituzione parenchimale, si riceve quasi l'immagine, che proprio, secondo la linea di demarcazione, si sia arrestato il processo evolutivo dell'epitelio a tipo embrionale (paratiroide) in quello adulto vescicolare (tiroide). Ciò risulta chiara mente dalla fig. n. 1, che è tipica.

Nella seconda condizione invece accade, che fra il tessuto nettamente tiroideo, con vescicole sviluppate a contenuto colloideo, e quello della paratiroide esiste una zona intermedia, la quale rappresenta istologicamente un graduale passaggio dall'uno all'altro tipo epiteliale. Difatti, partendo dalla paratiroide (fig. n. 2), si vede che l'epitelio, che dapprima presenta una struttura compatta, ed è di forma rotondeggiante, con nucleo rotondo, od ellittico, va man mano perdendo queste qualità, e prende invece l'aspetto degli ammassi interacinosi tiroidei. Più oltre ancora, confinanti con questi ammassi, o tra essi confusi, si scorgono bottoni epiteliali, in cui comincia ad abbozzarsi la forma a dischi degli elementi cellulari della tiroide, finchè non si arriva alla caratteristica forma vescicolare, abitualmente propria del tessuto tiroideo.

Sì l'uno che l'altro tipo di connessioni dirette, benchè non si prestino ad

una immediata deduzione interpretativa, devono tuttavia, a quanto mi sembra, trovare la loro probabile spiegazione in peculiari condizioni di sviluppo delle dette glandole, sia in un periodo primordiale, sia in seguito all'accrescimento di massa.

2. *Connessioni mediate:* sono quelle, che mediante cordoni o diverticoli epiteliali, uniscono la paratiroide interna con il tessuto della glandula tiroide. Esse non sono da confondere con quel picciuolo epiteliale, che normalmente congiunge la paratiroide interna con la cisti epiteliale interna della tiroide nel coniglio, come in seguito sarà descritto, invece sono delle gittate epiteliali, le quali in alcuni rincontri mettono in rapporto le due glandule, che nel più grande numero di casi sono indipendenti tra loro. Queste connessioni appariscono, come degli istmi tra i due tessuti, sono di forme e grandezze variabili, ed il loro reperto è meno frequente di quello delle connessioni dirette.

In alcuni casi si osserva chiaramente, che questo diverticolo partendo dalla paratiroide, a traverso un'interruzione della capsula fibrosa, va ad immergersi direttamente nel parenchima tiroideo; ma esso conserva nel suo tragitto le proprietà caratteristiche del tessuto paratiroideo, e non le perde neppure quando è penetrato nella tiroide, dove è possibile riconoscerlo e delimitarlo dal circostante epitelio (fig. n. 3). In tali condizioni è chiaro il riconoscere che il diverticolo sia un'emanazione proveniente dalla paratiroide, e ad essa pertinente.

Se non che, in altri casi, non è possibile invece l'assegnare a questi diverticoli le qualità strutturali del tessuto paratiroideo, giacchè non solo l'epitelio appare simile a quello del tessuto interacinoso; ma talvolta s'incontrano delle formazioni vescicolari a contenuto colloide, come appare dalla fig. n. 4.

I caratteri istologici di così fatti diverticoli non mi fanno esitare affatto a ritenerli di provenienza tiroidea; tanto più che essi nel loro attacco al parenchima del lobulo della tiroide, onde provengono, non presentano nè la delimitazione suddescritta, nè la zona di passaggio graduale dall'uno all'altro tessuto, come talvolta sono apparsi (Kohn), e come io ho rilevato per le connessioni dirette.

Da quanto brevemente sono andato esponendo, si desume che tanto le connessioni dirette, che quelle mediate tra la paratiroide ed il parenchima tiroideo possono talvolta presentare a prima giunta il quadro della provenienza del tessuto tiroideo da quello paratiroideo, e talvolta quello della trasformazione ulteriore dell'uno nell'altro. Ma se si tiene conto di tutte le condizioni generali, che si riferiscono alle proprietà strutturali delle due glandole, e se si dà rilievo alle minute modalità istologiche, con cui si accompagnano queste connessioni parenchimali tiro-paratiroidee, non riesce disagevole il potere escludere l'una e l'altra supposizione. Cosicchè, anche dal semplice punto di vista istologico, l'epitelio tiroideo rimane sempre ben distinto da quello della paratiroide, non ostante gli intimi rapporti di contiguità e di continuità esistenti tra di loro.

GRANULI TIMICI.

I *granuli timici*, intravveduti per primo da Lupò, fin dal 1888, nell'uomo, pel quale furono poi confermati da Müller nel 1896, e da Verdun nel 1897, vennero con migliore precisione identificati e caratterizzati nel gatto da Kohn nel 1895, da Schmidt nel 1896 e da Verdun nel 1897. Essi sono stati pure rinventi nel cane da Zielinska nel 1894 e da Kohn nel 1895; nel coniglio da Kohn nel 1896; nel montone da Schaper nel 1896 e da Verdun nel 1897; nel ratto da Kohn nel 1895, e nella talpa da Verdun nel 1897.

I granuli timici sarebbero quelli, tra le glandole accessorie del corpo tiroide, che hanno relativamente una maggiore espansione.

Rare volte si rinvengono in vicinanza del corpo tiroide, dove sono stati segnalati verso il polo inferiore del lobo (gatto), o sul suo bordo postero-esterno (uomo), o sulla faccia esterna (talpa), o nel suo spessore (montone); ordinariamente essi accompagnano la paratiroide esterna e molto più quella interna (cane, gatto).

La loro presenza è stata altresì notata lungo la carotide primitiva, fino al livello della sua biforcazione; cosicchè può dirsi, che i lobuli timici possono trovarsi disseminati in tutta quella regione, che va sotto il nome di *tiroidea*.

È da notare, però che la presenza dei lobuli timici, annessi all'apparato tiroideo, costituisce sempre un reperto piuttosto eccezionale per la generalità degli animali, in cui si sono potuti riscontrare; meno per il gatto, nel quale le formazioni timiche si rinvengono con indiscutibile costanza. Di guisa che la maggior parte delle nozioni possedute sulla forma, topografia, rapporti e struttura delle granulazioni timiche si riferisce appunto ai corpi timici del gatto, nel quale lo studio è agevolato dalla sicurezza del reperto.

In generale può dirsi, che i granuli timici sono dei lobuletti, del tutto isolati, che nel numero di quattro, due da ciascun lato, occupano una posizione corrispondente a quella delle due paratiroidi, e perciò alla loro volta si distinguono in *granuli timici esterni* (che mancano assai di frequente), e *granuli timici interni* (costanti nel gatto).

I primi, quando esistono, sono indipendenti, meno qualche rarissima eccezione, dalla tiroide; ma invece contraggono molto spesso delle relazioni con la paratiroide esterna, della quale si trovano in immediata vicinanza, ed a cui talvolta mandano delle propagini epiteliali (Kohn).

I secondi, tranne nell'uomo, dove sono esterni e superiori (Livini), trovansi racchiusi nel corrispondente lobo tiroideo, precisamente come la paratiroide interna, rispetto alla quale sono disposti caudalmente, ma in un sito più vicino alla superficie o bordo mediano del corpo tiroide.

Al pari degli esterni posseggono una capsula connettivale propria; ma questa è interrotta qua e là per le connessioni, che stabilisconsi con la paratiroide ed il parenchima tiroideo, dal quale per lo più sono interamente circondati (Verdun).

La struttura di questi lobuli timici è la medesima sia per gli esterni, che per gli interni, come è stato descritto; e complessivamente non differisce affatto da quella che concerne l'ordinario tessuto del timo, propriamente detto. Vi si distinguono due zone, nettamente delineabili: la corticale fatta di tessuto più fitto e che si colora fortemente ai tagli, e la midollare, la quale, per il suo tessuto scarseggiante di elementi, apparisce, al paragone, estremamente più pallida. La prima è costituita prevalentemente da elementi linfoidi, strettamente addensati tra loro, in mezzo a cui si osserverebbero numerose cellule epiteliali abbastanza grosse e pallide, ed i caratteristici corpuscoli concentrici di Hassal. Nella seconda gli elementi linfatici ed i corpi concentrici sono scarsi, mentre invece vi prevalgono le cellule con caratteri decisamente epiteliali, per cui va caratterizzata col nome di zona epiteliale.

I rapporti che contraggono i granuli timici interni sono molto importanti: essi sono stati studiati da Kohn, e riguardano sia la tiroide che la paratiroide interna. Con la tiroide il corpuscolo timico interno comunica, sia mediante prolungamenti di tessuto, proveniente dalla sua zona corticale, sia mediante un peduncolo epiteliale, che parte dalla zona midollare. Con la paratiroide interna le connessioni avvengono, o per contatto intimo del tessuto timico corticale con il parenchima paratiroideo, o per comunicazione tra questa e la regione midollare del lobulo timico mediante un picciuolo epiteliale.

L'interpetrazione genetica e funzionale da darsi ai lobuli timici annessi all'apparecchio tiroideo forma tutt'ora oggetto di indagini delicatissime, che partendo dallo sviluppo embriologico, arrivano allo studio isto-chimico dei singoli elementi cellulari e dei loro elaborati.

Così mentre Kohn propende a considerarli come organi rudimentarii, provenienti da uno speciale abbozzo embrionale, e Jacoby e Simon li ritengono della medesima origine, cioè frammenti distaccatisi dalla regione cefalica del timo, Groschuff e Verdun al contrario ammettono una ben distinta provenienza, la 3ª tasca branchiale per il lobulo esterno, e la 4ª per quello interno.

In quanto poi all'attività funzionale dei granuli timici, essa viene desunta dallo stato, con cui appariscono le cellule epiteliali e dalla peculiare costituzione dei corpuscoli concentrici.

Le cellule sono larghe, piatte, fornite di un grosso nucleo, talvolta abbastanza voluminoso, povero di sostanza cromatica, e fornito di abbondante citoplasma, che non si colora con l'eosina: esse nell'aspetto generale sembrano cellule in cattiva condizione di vita (Kohn).

Inoltre intorno al loro nucleo vi si osservano granuli e gocce, che appariscono identiche alla cheratoialina (Livini).

I corpuscoli di Hassal debbono la loro figura caratteristica più di tutto alla speciale disposizione di elementi cellulari, di vario aspetto, intorno ad una cavità; la quale generalmente sembra essersi formata in seguito al disfacimento degli elementi più centrali, epiteliali.

Per questa dissoluzione degli elementi centrali avrebbe luogo, secondo Kohn, un processo simile alla corneificazione, che condurrebbe alla formazione del cor-

puscolo concentrico. Livini attribuisce il disfacimento degli elementi cellulari del lobulo timico ed un'attività secretoria interna delle cellule, per cui una sostanza elaborata, riempiendole completamente, apporterebbe prima gravi alterazioni del nucleo, e quindi la morte delle cellule stesse; sicchè « la funzione dell'organo sarebbe legata al disfacimento del tessuto ».

Se nonchè questo modo di vedere mena direttamente all'ipotesi che tutti gli elementi cellulari costitutivi del lobulo timico, anche quelli che hanno l'aspetto e la forma di linfociti, siano di natura epiteliale: ciò che contrasta con le ricerche embrionali, le quali stabiliscono che alla formazione degli organi timici contribuiscono tanto gli elementi epiteliali che quelli linfoidi (Capobianco). Secondo il citato autore adunque, i corpuscoli di Hassal risulterebbero di fasi metamorfiche degli elementi epiteliali originarii dell'organo, a cui si aggiunge l'elemento linfoideo, o mesoblastico, posteriormente immigratovi.

E d'altra parte, qualunque interpetrazione genetica e funzionale può assegnarsi ai singoli elementi costituenti il tessuto timico, non infirma affatto i principali caratteri morfologici ed istografici già descritti.

Nel coniglio la presenza dei globuli timici, annessi all'apparato tiroideo, non è stata notata da alcuno, tranne che da Kohn, il quale afferma di averli riscontrati negli animali giovani. Essi, quando esistevano, trovavansi esteriormente alla tiroide, giacchè accompagnavano la paratiroide esterna, colla quale stabilivansi dei rapporti per mezzo di propagini epiteliali. Di granuli timici, accompagnanti la paratiroide interna, e quindi inclusi nel lobo tiroideo del coniglio non esiste alcun accenno nella letteratura; per cui il reperto, che qui descrivo, e che si riferisce appunto ad una tale condizione, può ritenersi finora unico. Esso riguarda la tiroide di un coniglio adulto, della quale si erano fatti tagli seriali, condotti marginalmente, e colorati all'ematossilina (fig. n. 5).

La massa di tessuto corrispondente alla formazione timica si segue per parecchi tagli successivi; ed è sempre riconoscibile, anche ad occhio nudo per la intensa e forte colorazione azzurra in confronto dell'intiera regione.

Essa è situata tra il terzo medio ed il terzo inferiore del lobo, ed occupa precisamente la parte più superficiale della sua faccia mediana. Esternamente è circondata dalla capsula fibrosa della tiroide, ed internamente per una piccola parte da tessuto tiroideo, ma per una maggiore estensione dalla paratiroide interna, con la quale completamente si accompagna. Ha una forma quasi elissoidale molto allungata: è fornita di una propria capsula congiuntivale molto sviluppata; e nell'insieme dell'intiera formazione apparisce, come risultante dalla fusione di quattro o cinque lobuletti, disposti successivamente ad una certa distanza tra loro. Nelle singole sezioni questi lobuletti sono talvolta completamente staccati tra loro; ed in tal caso ciascuno di essi possiede il suo involucro connettivale che lo separa nettamente dal tessuto circostante.

Questo piccolo organo non possiede alcun rapporto con l'epitelio della glandula tiroide; ma ne possiede uno costantemente con la paratiroide interna; giacchè da questa parte un picciuolo epiteliale, mediante il quale si irradiano continue gittate epiteliali, che vanno alla parte più centrale ed interna della massa

timica. Ed altro rapporto degno di nota, è quello, che contrae indirettamente con la medesima paratiroide interna: risultando chiaramente, che dal tronco vasale, destinato alla paratiroide, si distacca un ramo, che raggiunge la formazione timica.

La costituzione di quest'organo timico interno, da me rinvenuto, si allontana di molto dalla struttura, che ordinariamente si assegna, sia al timo, sia ai granuli timici in generale. Il suo tessuto di fatti, presentandosi perfettamente uniforme, non permette di distinguervi una doppia zona, corticale e midollare; ed i suoi componenti istologici hanno tutti indistintamente l'aspetto e la forma di elementi linfoidei, che come si è detto innanzi, sono colorati intensissimamente. Cosicchè vi fanno assoluto difetto sia le cellule epiteliali, sia i corpuscoli di Hassal; e la sua struttura è esclusivamente linfatica. Nei lobuli timici esterni osservati da Kohn nel coniglio, la zona corticale era esclusivamente linfatica e costituiva la maggior parte del lobulo; e la zona midollare quasi centrale era piccolissima e formata esclusivamente di scarse cellule epiteliali; e del pari che nel mio reperto, mancavano completamente i caratteristici corpuscoli concentrici. E Kohn cercò spiegare la mancata presenza dei caratteristici corpuscoli col fatto, che nello stesso timo del coniglio essi erano ordinariamente scarsi. Questa spiegazione però ha un valore molto relativo, anche per il fatto, che nel timo di conigli adulti è a me riuscito di osservarne sempre in discreta quantità.

Invece io ritengo, che l'assenza di corpuscoli di Hassal nelle granulazioni timiche esterne, osservata da Kohn e l'assenza di cellule epiteliali e dei caratteristici corpuscoli concentrici nel lobulo timico interno da me incontrato, possa molto probabilmente trovarsi in rapporto con i diversi stadi d'involuzione del tessuto timico in queste piccole formazioni, annesse al corpo tiroide del coniglio. Questa ipotesi sembra accettabile ancora per il dato di fatto, che i casi di Kohn si riferiscono a conigli molto giovani, mentre il mio reperto si appartiene ad un coniglio adulto; e d'altra parte è confortata dall'opinione, che i successivi processi involutivi dell'epitelio timico si compiono sotto l'influenza dell'immigrazione dell'organo del tessuto linfoide (Capobianco).

Sicchè, volendo trarre una deduzione d'indole generale, mi pare si possa dire che, mentre è innegabile la presenza di noduli linfatici nell'interno della tiroide, questi, non in tutti casi, presentano note caratteristiche e differenziali per essere ritenuti tessuto timico genuino.

CISTI EPITELIALI.

I più antichi ricordi letterarii sull'esistenza di cisti, annesse agli organi compresi nella regione tiroidea, rimontano a Remach, il quale nel 1843 descrisse delle cisti pedunculate, che si impiantavano alla faccia esterna del timo di giovani gatti.

Esse erano di natura epiteliale; e l'epitelio era fornito di ciglia. Più tardi esse sono state rinvenute, oltrecchè nel timo, anche nella tiroide, nelle due para-

tiroidi e nei granuli timici del gatto medesimo e di altri animali, l'uomo compreso.

Ma la natura e l'origine di queste cisti epiteliali non sarebbe la medesima per la loro generalità; e dalla varia topografia, dalla diversa interpetrazione genetica, ed a seconda l'organo, cui appartengono, se ne può formare una triplice categoria.

1° *Cisti epiteliali da ritenzione*: si riterrebbero esclusivamente quelle, che si riscontrano nelle due paratiroidi. Viste da Nicolas e da Verdun, esse in realtà si riscontrano piuttosto frequentemente, come ho avuto occasione di confermare pel coniglio; benchè mi sia apparso di notarle a preferenza nella paratiroide esterna. Secondo Verdun la loro formazione deve mettersi in rapporto con l'esagerazione dell'attività secretoria della glandula; onde il prodotto elaborato dall'epitelio, accumulandosi eccessivamente porterebbe di conseguenza alla formazione di cavità cistiche.

Certamente con una speciale e determinata disposizione dell'epitelio paratiroideo, risultano talvolta, come innanzi è detto, delle forme cavernose, che limitano delle piccole cavità, in fondo alle quali si contiene una sostanza di aspetto *quasi* colloideo. E ciò, da Sandström in poi, è stato notato da molti osservatori; ed io stesso ho potuto rilevarne delle figure molto chiare nella paratiroide del coniglio e del cane. Ma da questa condizione non risulta molto chiara la ragione del meccanismo, con cui si formano questi spazi intraparatiroidei; tanto più, che non sempre riesce di assegnare a loro un contorno epiteliale; di guisa che, l'opinione di Verdun, quantunque parta da un fatto ben certo ed incontrastato, deve essere ritenuta allo stato d'ipotesi.

2° *Cisti timiche*, sono quelle che, trovandosi dentro o nelle vicinanze dei lobuli timici, provengono dalla trasformazione cistica dei corpuscoli di Hassal. Esse, descritte nei granuli timici da Nicolas, Kohn, Verdun, sono più di tutto caratteristiche per il loro meccanismo di formazione, che è stato indicato da Watney. Secondo quest'A. è possibile artificialmente classificare gli stati intermedi, per cui si giunge dal corpuscolo concentrico alle cisti epiteliali; ed egli infatti indicò tre stadi successivi. Ma in complesso può ritenersi, che, a causa della metamorfosi regressiva, già descritta, negli elementi del corpuscolo, operandosi la distruzione delle cellule epiteliali interne del corpuscolo stesso, si viene a formare una cavità ripiena di *detritus* cellulare; la quale per speciali condizioni ingrandendosi a poco a poco, dà luogo prima alla formazione di una piccola cisti, contornata da cellule epiteliali, e quindi, a traverso piccole modificazioni, alla costituzione di una vera cisti, il cui rivestimento epiteliale è rappresentato da uno o due strati di cellule.

Tal volta l'epitelio di rivestimento è un epitelio basso (Capobianco); ma il più delle volte esso apparisce più elevato, perchè è prismatico, e perchè si fornisce di ciglia vibratili.

Nel medesimo lobulo timico le cisti di così fatta origine possono confluire tra loro per impoverimento e scomparsa del tessuto intermedio.

Questa specie di cisti epiteliali, ciliate non è la sola, che può trovarsi dentro, od in connessione delle granulazioni timiche; giacchè, come si accenna appresso,

un'altra specie, che presenta il medesimo aspetto e la medesima costituzione, benchè di origine differente, vi si può accompagnare.

3° *Cisti embrionali*, sono delle formazioni cavitarie, che possono considerarsi, a differenza delle precedenti, come cisti primitive; giacchè rappresentano un residuo embrionale della 4ª tasca embrionale, o delle sue dipendenze, più o meno dilatate. Esse rinvengonsi sia nelle vicinanze della paratiroide esterna, sia nei lobuli timici, sia nel corpo stesso dei lobi laterali. Il loro contenuto consta di una sostanza poco colorabile, di aspetto mucoso, in mezzo a cui si notano delle cellule disfatte, ed è caratteristica la polimorfia dell'epitelio di rivestimento, che il più delle volte è ciliato. A questa categoria si riferiscono le cisti notate nel corpo tiroide, paratiroide esterna e granuli timici del gatto da ANDERSON, SIMON, KOHN, VERDUN; nella paratiroide esterna del montone da VERDUN; e nei lobi laterali del coniglio da NICOLAS e da VERDUN.

Nel coniglio appunto io ho avuto l'agio di confermare quanto da KOHN solamente è stato indicato, in ordine alla cisti epiteliale intratiroidea.

Questa formazione, disposta secondo l'asse lungo del lobo, è costante; essa termina a fondo cieco, benchè abbia l'aspetto di un canale escretore. Il suo contenuto cistico è fatto di cellule, nuclei e *detritus*; ciò che attesta un'attiva desquamazione epiteliale. KOHN poi, ha notato altresì che nei giovani animali questa cavità è in accrescimento continuo, come si desume dallo stato cariocinetico dei nuclei dell'epitelio di rivestimento. In quanto a questo si osserva, che è ad uno od a due strati; e che il suo aspetto è polimorfo; in quanto che ora essendo cilindrico, ora cubico, ora piatto, fino a sembrare un epitelio basso, arriva persino nella stessa sezione di cisti a cambiare differenti forme. Epiteli cilindrici ciliati, si trovano, secondo KOHN nei neonati ed adulti.

Ma nelle molte cisti da me osservate nelle tiroidi di animali adulti, io ho osservato sempre una forma di epitelio basso, il più delle volte cubico, il quale in alcuni punti, come rilevasi dalla figura n. 6, si appiattisce talmente, che assume la forma di una lamina endoteliale. Evidentemente adunque, le specie più alte di epitelio non si incontrano ad un'epoca inoltrata della vita del coniglio.

La cisti è sempre unica; molto più sviluppata nei conigli adulti, che nei giovani, essa emette dei prolungamenti e dei diverticoli più piccoli; e benchè di forma globosa, può presentare degli appiattimenti o rientramenti, per cui in alcune sezioni apparisce duplicata. È notevole, che alcuni diverticoli sporgono nel lume della cisti; in questo caso, ho ricevuto l'immagine di un vero bottone epiteliale, impiantato nella faccia interna della cisti.

Importanti sono i rapporti, che la cisti epiteliale contrae con il tessuto glandolare, da cui è circondata. Non solo i lobuli tiroidei vi si dispongono radialmente, come se partissero da essa; ma è frequente notare, che l'epitelio della cisti si continua direttamente con quello delle vescicole tiroidee. E con la paratiroide interna i rapporti sono più intimi ancora; giacchè, quando non esiste una continuazione immediata della parete cistica con l'epitelio glandolare, esiste sempre, e lo si osserva quando la paratiroide è poco sviluppata, un picciuolo epiteliale, che partendo dell'epitelio, arriva alla paratiroide.

In questo caso la paratiroide sembra sospesa ad un cordone epiteliale, che esce dal dotto cistico.

Questi rapporti topografici e strutturali confermerebbero l'ipotesi di Kohn, che il dotto epiteliale, che trovasi nell'interno del lobo, e che, collo sviluppo, assume la forma di una grossa cisti, sia il punto di partenza delle formazioni vicine.

FORMAZIONE AGGIUNTA ALLA CISTI.

Oltre della paratiroide interna il cui rapporto è stato or descritto, può accadere, che in vicinanza di un punto del canale cistico si presenti un piccolo accumulo epiteliale, che presenta l'istessa struttura e l'istesso modo di comportarsi della paratiroide.

Questa singolare formazione, annessa alla cisti epiteliale intratiroidea, deve essere una ben rara eccezione, che, non notata da alcuno nel coniglio, è stata vista da Kohn, il quale si affretta a dichiarare di averla incontrata *una volta sola.* Per cui quest'A. soggiunge: *che una tale formazione non è così importante da potersi parlare di un maggior numero di paratiroidi interne nel coniglio.*

Nella sezione seriale di un lobo, a me è riuscito di incontrarla, e di poterla così seguire nella sua integrità (fig. n. 6).

Alla distanza di pochi tagli dalla paratiroide interna, e quindi nella sua immediata vicinanza si trova questa piccola gemma epiteliale intimamente connessa alla cisti centrale. Essa deve essere piccolissima, perchè si esaurisce fra 6 o 7 sezioni, senza prendere mai alcun rapporto con altro tessuto glandulare. Per questa ragione, ma più di tutto per la sua forma caratteristica, riproducente l'aspetto di una paratiroide in miniatura, non è possibile equivocarla. La disposizione poi, e l'aspetto dell'epitelio confermano ancora più la somiglianza.

Essendo questo un altro reperto di una simile formazione epiteliale, annessa all'escavazione cistica del lobo tiroideo del coniglio, oltre la paratiroide interna, gli si può molto più agevolmente attribuire un significato. Epperò, se si tien conto del suo aspetto, della sua struttura, della sua topografia, io non esito a considerarla come una vera e propria produzione paratiroidea, indipendente nei suoi rapporti dalla paratiroidea interna; si tratta cioè di una seconda paratiroide interna: PARATIROIDE INTERNA ACCESSORIA.

Di paratiroidi interne aggiunte se ne ha un esempio anche nel cane; e non sarebbe quindi improbabile trovarne eccezionalissimamente anche nel coniglio.

FIBRE MUSCOLARI.

Reperto di singolare curiosità, e straordinariamente raro, è quello delle fibre muscolari nel parenchima del corpo tiroide: la loro presenza però, constatabile con chiara sicurezza, può oramai permettere di farle annoverare tra le formazioni, annesse all'apparato tiroideo.

Una prima descrizione ne fu fatta da Wölfler, il quale le rinvenne spesse volte nell'uomo neonato, oltrechè in un caso di cistosarcoma della tiroide di un adulto. Poi nell'uomo stesso, furono riscontrate da Müller, e da qualche altro, mentre Zielinska le trovò nel cane, e Capobianco e Kohn nel coniglio.

I caratteri fondamentali, assegnati da Wölfler a queste fibre muscolari, sono stati confermati dalle scarse osservazioni posteriori: si tratta di fibre muscolari striate, circondate da tessuto connettivo proprio, le quali si trovano incluse nel mezzo del tessuto specifico del corpo tiroide. Come pure l'interpetrazione data da quest'A. per spiegare la stranezza del fatto, parve la sola accettabile, o fu isolatamente sostenuta (Capobianco): l'inclusione anormale delle fibre muscolari, nelle tiroidi dei pochi casi riferiti, avrebbe avuto luogo occasionalmente fin dall'epoca precedente allo sviluppo della capsula connettivale del lobo; e le fibre penetrate nel corpo tiroide, e rimastevi isolate, vi si sarebbero quindi evolute per proprio conto.

Però Kohn che, dopo Capobianco, le avea osservate nel coniglio, ebbe agio di potersi convincere, che l'inclusione non dovesse ritenersi casuale: dappoichè in quest'animale le fibre muscolari formerebbero parte integrante della tiroide. Egli ha indicato, di fatti, delle fibre muscolari, che partendo dalla parete laterale della cartilagine cricoide, si irradiano lateralmente verso la concavità mediale della glandola tiroide.

Se non che, questa spiegazione dovuta alla minuziosa osservazione di Kohn non potrebbe avere che un valore puramente restrittivo, da assegnarsi al coniglio soltanto; giacchè la constatazione di uguale muscolo, *crico-tiroideo*, non è stata fatta nè nell'uomo, nè nel cane.

D'altra parte l'opinione, che le fibre muscolari formino parte integrante della tiroide, non si concilia sopratutto nè con la rarità del loro reperto nel coniglio medesimo, nè con il singolare aspetto, che esse assumono nella loro distribuzione in mezzo al parenchima tiroideo.

Nei diversi tagli seriali di un buon numero di lobi tiroidei di coniglio, e nelle sparse sezioni di un altro gran numero di tiroidi di questo animale, a me non è riuscito, che cinque o sei volte soltanto di imbattermi nelle fibre muscolari, incluse nel parenchima del corpo tiroide; ed in questi casi non mi è stato difficile di poter rilevare quanto appresso:

Seguendo questi elementi muscolari per un certo numero di sezioni, le quali erano state condotte parallelamente all'asse longitudinale, e normalmente a quello marginale, se ne può agelvomente accompagnare il decorso in mezzo allo stroma glandulare, ed oltre ancora. In tale guisa si arriva chiaramente a vedere (figura n. 7), che le dette fibre provengono nel corpo tiroide, decisamente, dall'esterno; giacchè esse sono la continuazione di fasci di fibre muscolari, esistenti liberamente fuori della glandola. I quali fasci, anche quando non si trovano in perfetta continuazione con le fibre, esistenti nel mezzo del parenchima, come occorre vedere a diversa altezza delle sezioni, offrono sempre l'aspetto di delicate ramificazioni muscolari, dirette a raggiungere il corpo tiroide. La loro via di penetrazione a traverso la capsula fibrosa nell'interno della glandola è la mede-

sima, che serve al passaggio dei tronchi vasali e nervosi; corrisponde cioè a quella parte, in vicinanza del margine mediale anteriore, che è situata quasi a livello della concavità mediale della tiroide, e che come innanzi è descritto, dà origine ad una specie di solco, che si approfondisce nel parenchima tiroideo del coniglio.

Se non che, i fasci di fibre muscolari penetranti nell'interno della tiroide, subiscono delle divisioni, per cui vanno gradatamente assottigliandosi, quantunque non sempre ciò apparisca a causa della loro dissociazione; ed i rami che ne derivano, si spandono tra i diversi lobuli tiroidei più vicini, circondandoli dove più, dove meno. Ma il fatto più notevole è che le ramificazioni muscolari arrivano a penetrare financo dentro dei lobuli medesimi; così chè, immerse tra l'epitelio glandolare, dove sostituiscono addirittura il parenchima glandolare, e dove, essendosi ridotte a delle fibrille terminali, caratteristiche per la loro piccolezza, si insinuano tra le diverse vescicole, onde il lobulo si compone. Nell'uno e nell'altro caso si riceve l'impressione di una vera infiltrazione e compenetrazione nella glandola di elementi muscolari. Il loro carattere principale di fibre muscolari striate, con divisione longitudinale in fibrille, è mantenuto costantemente. La striatura trasversale, benchè poco accentuata, è però sicuramente riconoscibile. Particolarmente poi si osserva, che mentre le fibre, onde constano i fascetti muscolari, sono di colorito normale e ricche di nuclei, le altre appariscono più pallide, e povere di elementi nucleari.

Per la disposizione, per la forma e per l'aspetto di queste fibre, nonchè per la rarità del loro reperto, io riporto l'impressione: che, benchè esse provengano dall'esterno al corpo tiroide (Muscolo crico-tiroideo di Kohn); pur tuttavia la loro penetrazione nella tiroide del coniglio, ed il loro sviluppo nella massa glandulare costituisce sempre un'anomalia. La quistione messa innanzi da Wölfler, che le fibre muscolari siano occasionalmente penetrate nella glandola prima della formazione della sua capsula connettivale esterna, deve ritenersi superflua pel coniglio, avendo visto, che vi arrivano per quella medesima via, per cui vi entrano i vasi ed i nervi, e che non si tratta di fibre isolate, ed evolutesi indipendentemente; bensì di elementi muscolari, che sono la continuazione di altri esistenti fuori della glandola.

Piuttosto, a spiegare l'anormale presenza e la peculiare distribuzione, è da ritenersi, che la loro inclusione, ed il loro svolgimento nella tiroide, costituenti l'anomalia, rimonti all'epoca dello sviluppo, già prima del completo accrescimento e differenziazione dell'epitelio glandolare.

CONCLUSIONI.

Dall'esposizione di queste note, riflettenti l'istologia delle formazioni, annesse alla glandola tiroide, si possono sommariamente trarre le seguenti conclusioni:

1. Esistono delle connessioni strutturali tra l'epitelio della tiroide e quello della paratiroide interna del coniglio.

2. Queste connessioni sono di varia forma e natura; ma lo studio dei loro caratteri istologici esclude, anche da solo, l'ipotesi della provenienza del tessuto tiroideo da quello paratiroideo, e la possibilità che il tessuto paratiroideo possa trasformarsi in tessuto tiroideo.

3. Oltre del lobulo timico esterno, già da altri descritto, esiste eccezionalmente nella tiroide del coniglio un lobulo timico interno

4. Le proprietà istologiche del lobulo timico interno, da me trovato, non riproducono esattamente i caratteri del tessuto timico genuino.

5. La tiroide del coniglio possiede, per ciascun lobo, una cisti epiteliale, le cui note istologiche, ed i cui rapporti strutturali con la tiroide e la paratiroide interna confermano l'ipotesi della sua origine embrionaria, e della derivazione da essa delle formazioni vicine.

6. Nell'immediata vicinanza della cisti epiteliale, si trova eccezionalmente una seconda paratiroide interna.

7. Le fibre muscolari striate, incluse talvolta nella tiroide del coniglio, non sono, come credevasi, delle fibre isolate aberranti, indipendentemente evolute; ma la continuazione di fasci di fibre, che dall'esterno penetrano nella glandola.

8. Le modalità, con cui si presenta l'inclusione delle fibre muscolari nel parenchima tiroideo, fanno sempre pensare ad un' anomalia di sviluppo.

Al direttore dell'Istituto, prof. A. Cardarelli, i miei vivi ringraziamenti per la benevolenza, che si compiace accordarmi.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1. — *T:* tessuto tiroideo - *Pt:* paratiroide.
Oc. 2, obb. 4 Koristka.

Fig. 2. — *Pt:* paratiroide - *T i a:* tessuto interacinoso - *G v:* giovane vescicola - *V a:* vescicola adulta con colloide.
Oc. 2, obb. 6 Koristka.

Fig. 3. — *Pt:* paratiroide - *P e p t:* picciuolo epiteliale paratiroideo - *T:* tessuto tiroideo.
Oc. 2, obb. 4 Koristka.

Fig. 4. — *Pt:* paratiroide - *T:* tessuto tiroideo - *P e i a:* picciuolo epiteliale interacinoso - *V a:* vescicola adulta - *T i a:* tessuto interacinoso.
Oc. 2, obb. 4 Koristka.

Fig. 5. — *T:* tessuto tiroideo - *Pt:* paratiroide interna - *Tt:* tessuto timico.
Oc. 2, obb. 4 Koristka.

Fig. 6. — *T:* tessuto tiroideo - *Ve:* vescicola epiteliale con elaborato - *P t i s:* paratiroide interna succenturiata.
Oc. 2, obb. 4 Koristka.

Fig. 7. — *T:* tessuto tiroideo - *F m:* fibre muscolari.
Oc. 2, obb. 4 Koristka.

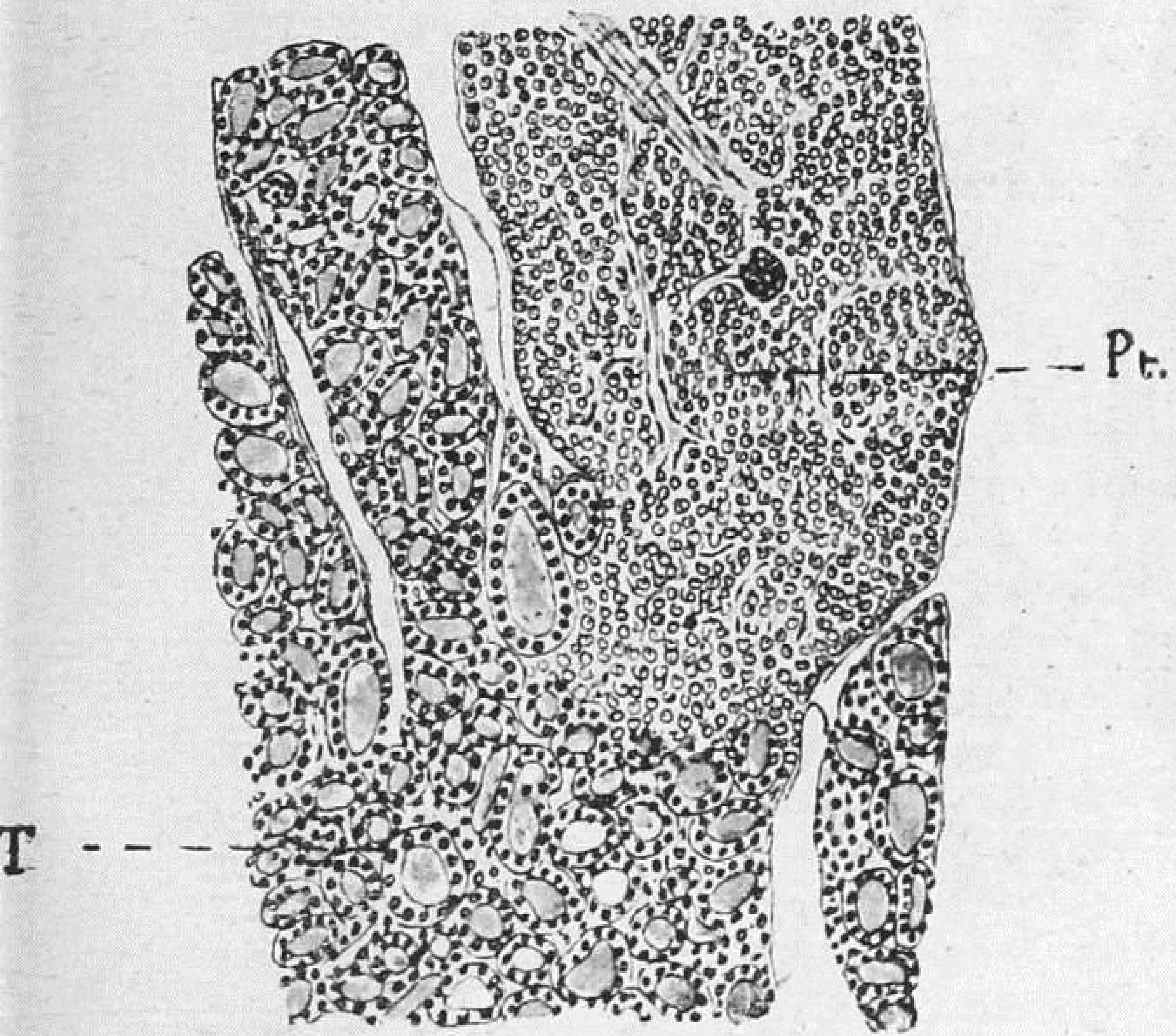


Figura 1.

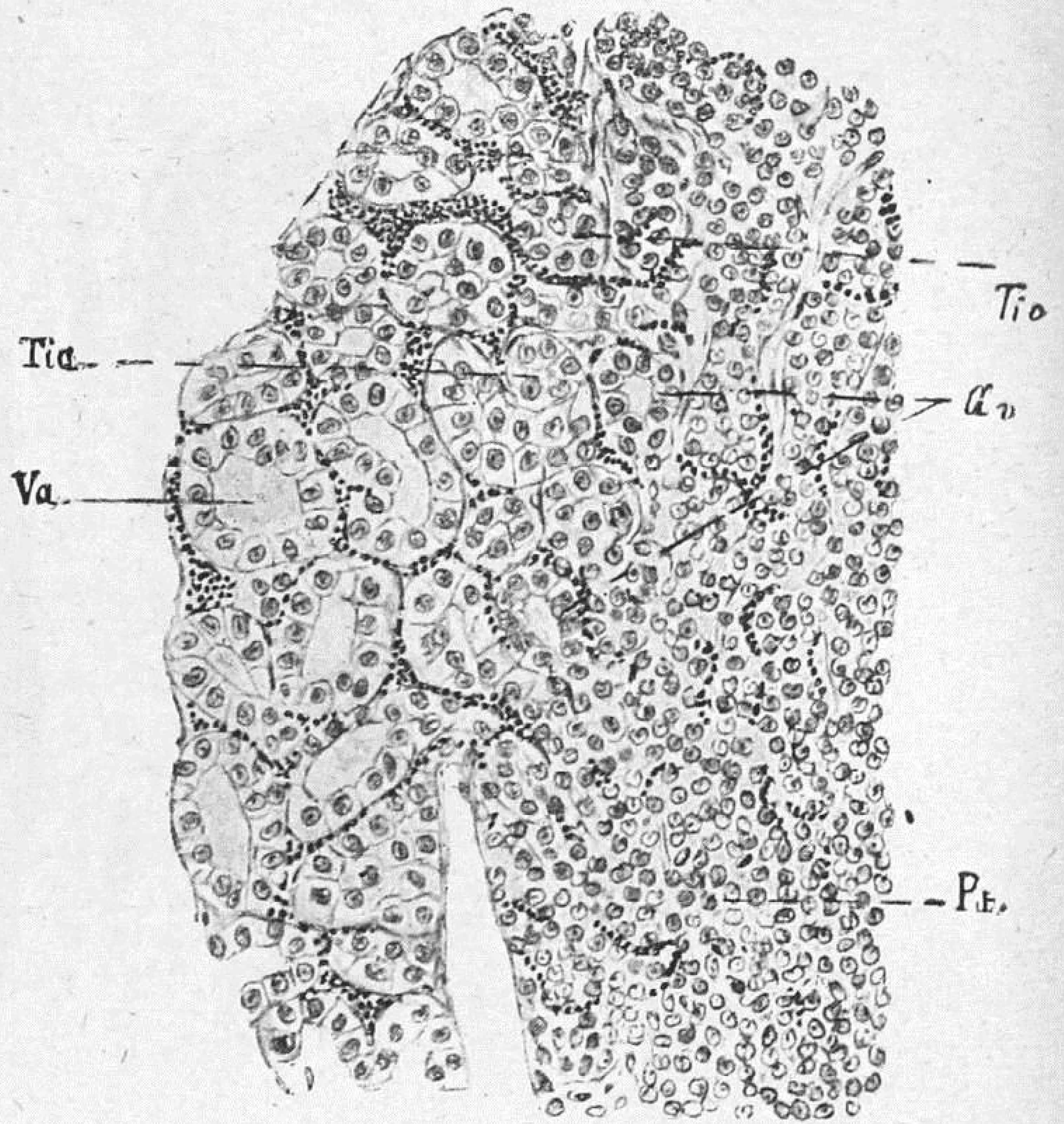


Figura 2.

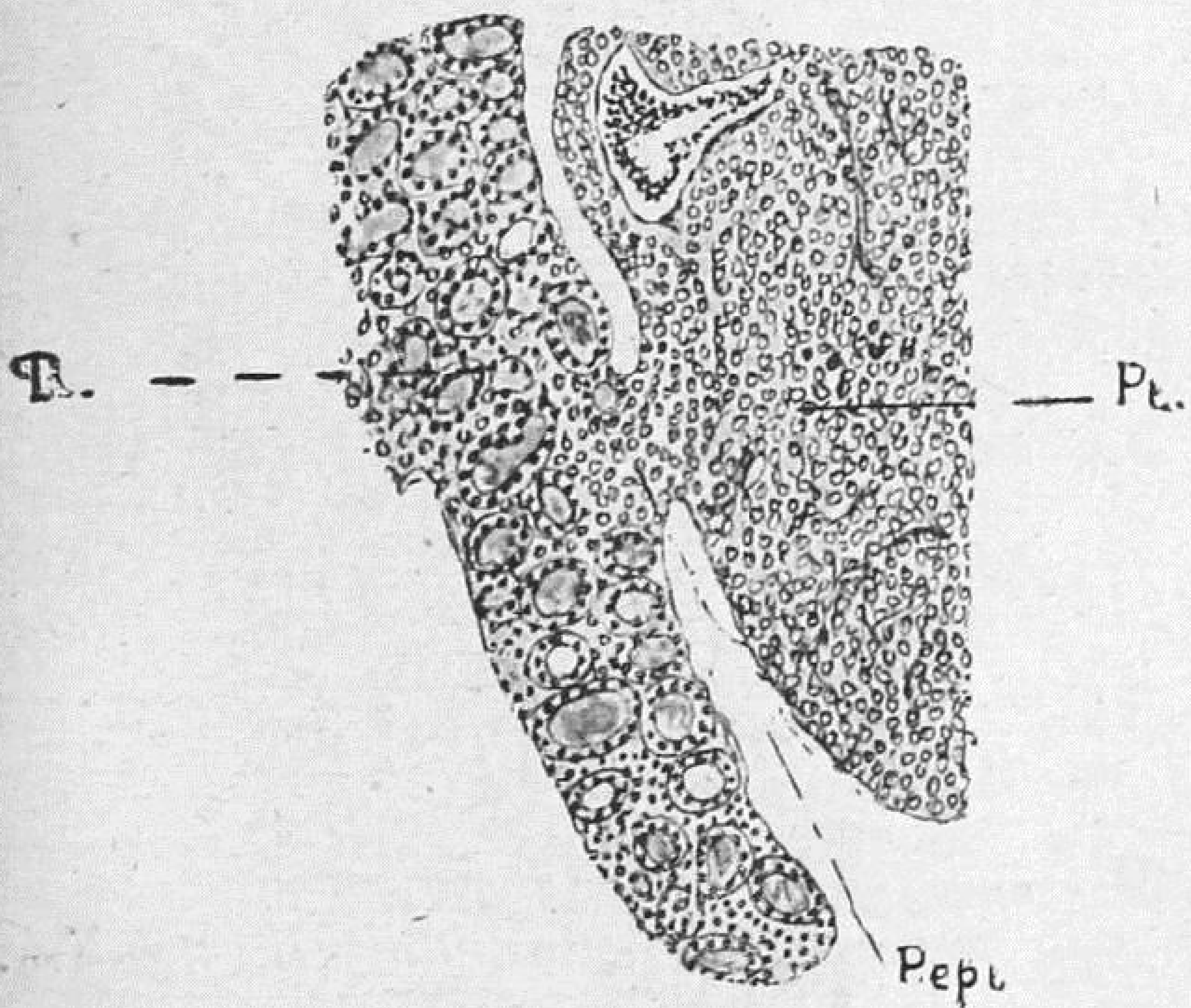


Figura 3.

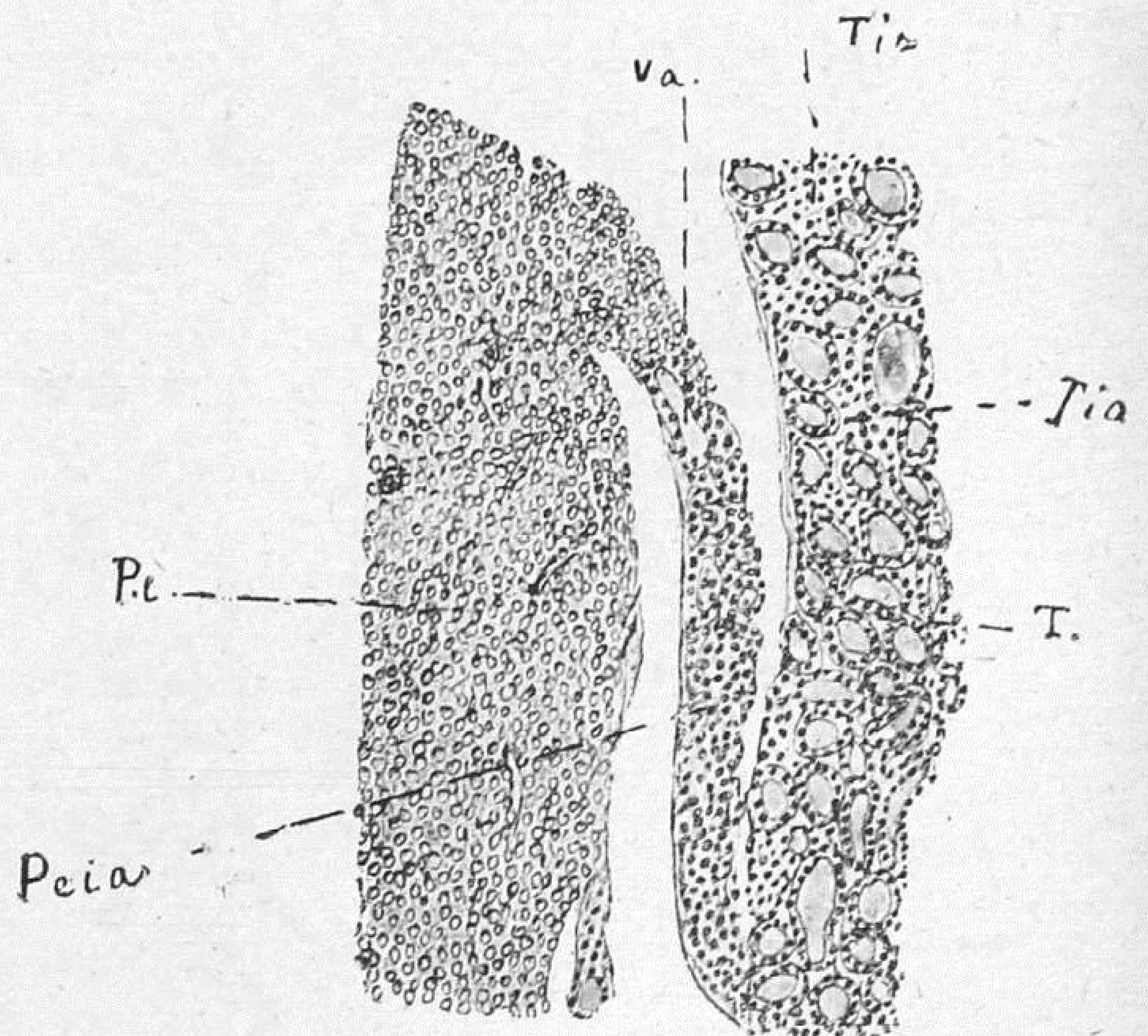


Figura 4.

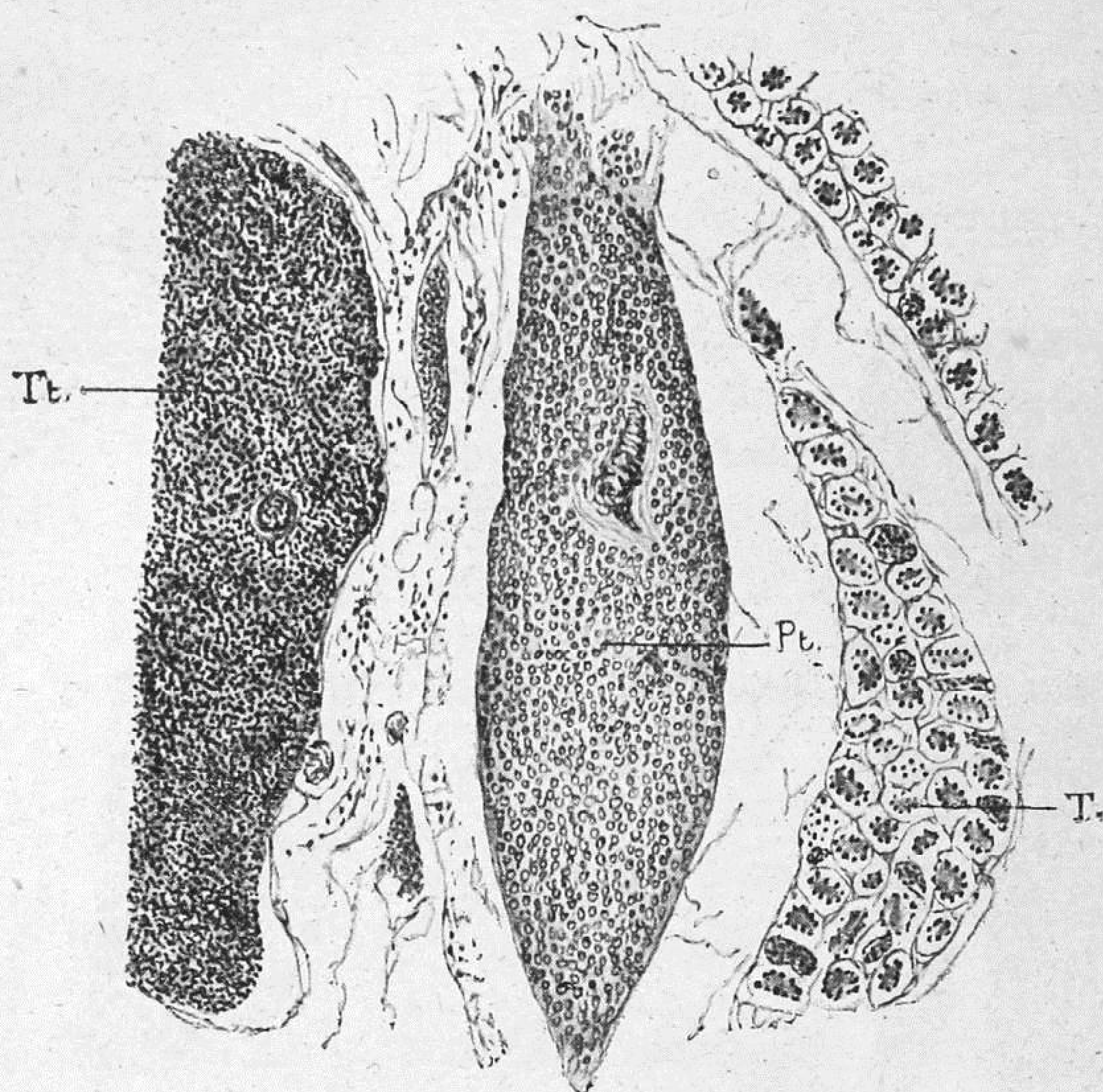


Figura 5.

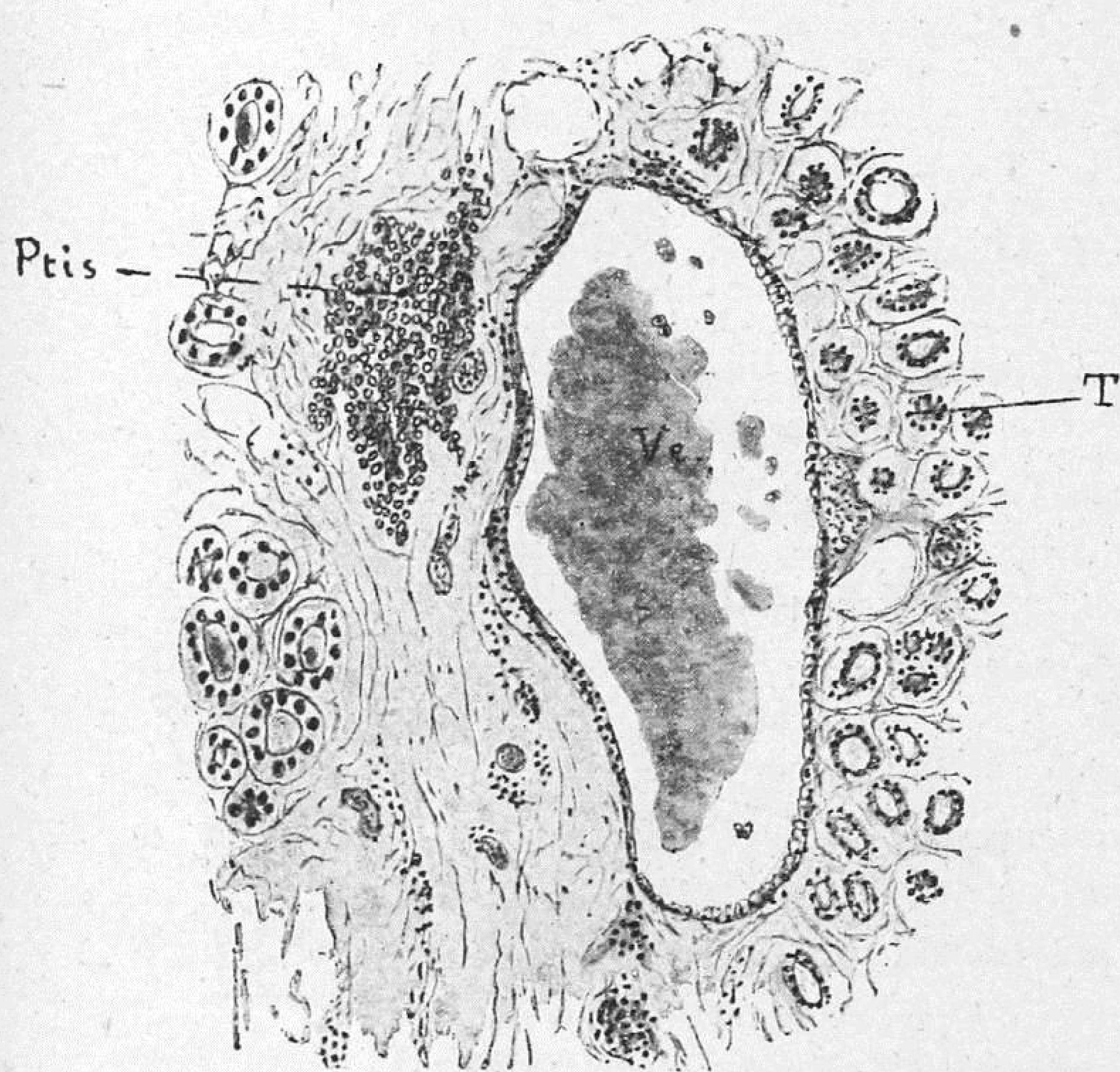


Figura 6.

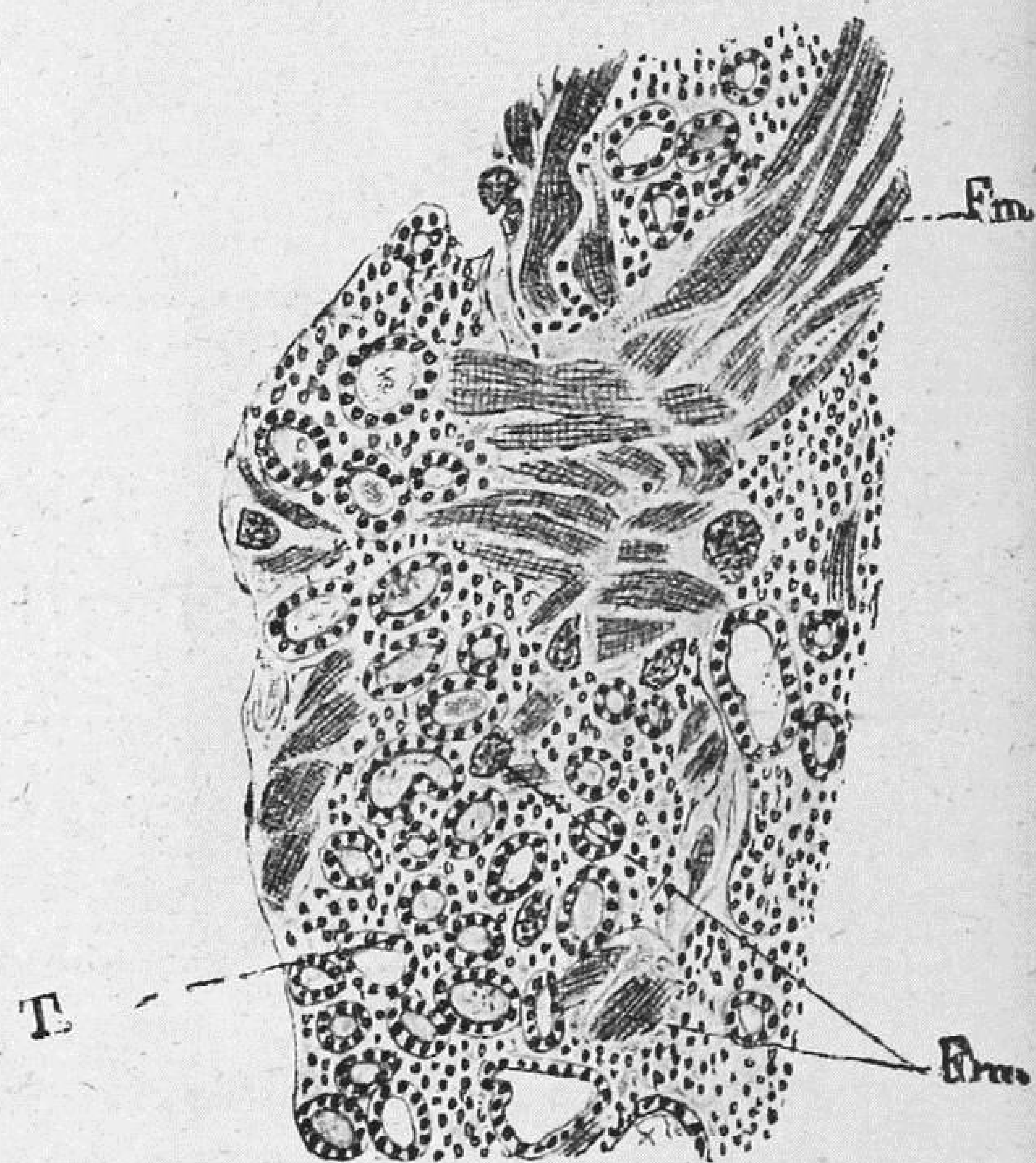


Figura 7.

BIBLIOGRAFIA.

BABER. — *Contributions of the minute Anatomy of the thyroid gland of the dog.* Philos. Trans. of the R. S. of London. V. 166, 1877.
IDEM. — *Recherches of the minute struct. of the thyroid gland.* Philos. Trans. V. 172, 1882.
BLUMREICH e JACOBY. — *Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Schildrüse und ihrer Nebendrüsen für den Organismus.* Berlin. klin. Wochensch. N. 15, 1896.
CAPOBIANCO. — *Contribuzione alla morfologia del timo.* Giornale dell'Ass. dei Naturalisti e Medici. A. II, punt. 1ª.
IDEM. — *Di un reperto rarissimo della presenza di fibre muscolari, striate, nella glandula tiroide.* Rif. Med., A. IX, v. 1º, 1893.
CAPOBIANCO e MAZZIOTTI. — *Gli effetti della paratiroidectomia.* Giorn. Intern. delle Scienze Med., A. XXI, fasc. 8 e 9, Napoli, 1899.
CRISTIANI. — *Remarques sur l'anatomie et la physiologie des glandes et glandules chez le rat.* Arch. de phys., 1893.
IDEM. — *Des glandules parathyroïdiennes chez la souris et le campagnol.* Ibid., 1893.
IDEM. — *Thyroïdect. chez le lézard.* Comptes rendus de la Société de Biologie, 1896.
GLEY. — *Contribution à l'étude des effets de la thyroïdectomie chez le chien.* Arch. de phys. norm. et pat., 1892.
IDEM. — *Recherches sur la fonction de la glande thyroïde.* Ibid., 1892.
IDEM. — *Effets de la thyroïdectomie chez le lapin.* Ibid., 1892.
IDEM. — *Recherches sur le rôle des glandules thyroïdiennes chez le chien.* Ibid., 1892.
IDEM. — *Accidents consécutifs à la thyroïdectomie chez deux chèvres.* Soc. de Biol., 1896.
IDEM. — *Des effets de l'extirpation des glandules chex le chien et chez le lapin.* Ibid., 1897.
IDEM. — *Sur la fonction des glandules parathyroïdes.* Ibid., 1897.
GLEY e PHYSALIX. — *Sur la nature des glandes thyroïdes chez le chien.* Ibid., 1893.
GLEY e NICOLAS. — *Premiers résultats des recherches sur les modifications histologiques des glandules thyroïdiennes après la thyroïdectomie.* Ibid., 1895.
GROSCHUFF. — *Bemerkungen zu der vorläufigen Mitteilung* von JACOBY: *Ueber die Entwickelung der Nebendrüse der Schildrüse und der Carotidendrüse.* Anat. Anz., 1896.
HOFMEISTER. — *Zur Physiologien der Schildrüse.* Fortschr. der Med. B. X, 1892.
IDEM. — *Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schildrüsenverleister.* Beitr. z. klin. Chir. Bd. XI, 1894.
HÜRTLE — *Beitr. z. Kenntnis der Secretionsvorganger in der Schildrüse.* Arch. f. die ges. Phys., LVI, 1894.
JACOBY. — *Entwickelung der Halsorgane der Säugethiere u. des Menschen.* Inaug. diss. Berlin, 1895.
IDEM. — *Ueber die Entwick. der Nebendrüse, der Schildrüse u. der Carotidendrüse.* Anat. Anz Bd. XII, 1896.
IDEM. — *Zur Entwickelung der Nebendrüse der Schildrüse.* Ibidem, Bd. XIII, 1897.
KOHN. — *Studien über die Schildrüse.* Arch. f. mikr. Anat., 1895.
IDEM. — *Studien über die Schildrüse.* Ibidem, 1896.
LIVINI. — *Ricerche di fisiologia e scienze affini dedicate al prof.* L. LUCIANI.
LUCIANI. — *Trattato di fisiologia dell'uomo.* Società Edit. L. Milano, 1900.
LUPÒ. — *Contribuzione alla istologia della tiroide.* Progresso medico, 1889.
MÜLLER. — *Ueber die Entwick. der Schildrüse.* Jenaische Zeitschr. Bd. XI, 1871.
MUELLER (L. R.). — *Beiträge zur Hystologie der normalen u. der erkranken Schildrüse.* Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. V. E. Ziegler, Bd. XIX, 1896.
MOUSSU. — *Sur les effets de la thyroïdectomie chez les animaux.* Soc. de Biologie, 1892.
MOUSSU. — *Fonction thyroïdienne.* Comptes rendus de la Soc. de Biol., 1897.
NICOLAS. — *Recherches sur les vésicules à épithélium cilié annexées aux dérivés branchiaux,* ecc. Bibliogr. Anat. Nancy, 1896.
IDEM. — *Glande et glandules thyroïdes chez les chéiroptères.* Bull. de la Soc. des Sciences de Nancy, 1893.
PODACK. — *Beitrag zur Hist. u. Function der Schildrüse.* In diss. Koenigsberg, 1893.
PRENANT. — *Contribution à l'étude du développement organique et histologique de la glande thyroïde, du thymus et de la glande carotide.* La Cellule, t. X, 1894.
IDEM. — *Considérations sur les dérivés branchiaux.* Bull. des séances de la Soc. de Nancy, 1894.
IDEM. — *Sur le développement des glandes accessoires de la glande thyroïde, et celui de la glande carotide.* Anat. Anz., 1896.

REMAK. — *Untersuchungen ueber die Entwickelung der Wirbeltiere*. Berlin, 1850-1855.
ROGOWITSCH. — *Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schildrüse*. Beitr. z. p. Anat. v. Ziegler, IV, 1888.
SANDSTRÖM. — *Om em my Köstel hos menniskan och ötskilligan dogg djur*. Upsalae Lakerefoerenings. Foerhandligor, 1880.
IDEM. — *Sur une nouvelle glande chez l'homme et chez différents mammifères*. Analyse dans Schmidt's Jahrb., 1880, t. IX, 1ª parte.
SCHAPER. — *Ueber die sogenannten Epitelkörper in der seitlichen Nachborschaft der Schildrüse*. Arch. f. mikr. Anat. Bd. XXXXVI, 1896.
SCHMID. *Der Secretionsvorgang in d. Schildrüse*. Arch. f. mikr. Anat. XXXXVII, 1896.
IDEM. — *Ueber die Flimmercysten die der Lungenwurzel u. drüsigen Anhänge des Ductus Thyreoglossus*. Abdruck aus der Festschr. f. prof. Schmidt. Jena, 1896.
SIMON. — *Contribution à l'étude du développement organique de la glande thyroïde chez les mammifères*. Revue de Biologie du nord de la France, t. VI, 1894.
IDEM. — *Thyroïde latérale et glandule thyroïdienne chez les mammifères*. Nancy, 1896.
VERDUN. — *Des glandes satellites de la thyroïde du chat, et des kystes, qui en dérivent*. Soc. de Biol., 1896.
IDEM. — *Contribution à l'étude des glandules satellites de la thyroïde*. Thèse. Toulouse, 1897.
WATNEY. — *On the minute anatomy of the thymus*. Philos. trans., V. 173, 1883.
WÖLFLER. — *Ueber die Entwickelung u. der Bau der Schyldrüse*. Berlin, 1880.
ZIELINSKA. — *Beiträge zur Kenntniss der normalen u. strumosen Schyldrüse des Menschen*. Virchow's Arch. Bd. 136, 1894.

III.

ISTITUTO DI MEDICINA LEGALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI SASSARI
diretto dal prof. G. G. PERRANDO

Sulla resistenza e sul comportamento della sostanza colloide tiroidea di fronte ai processi putrefattivi

per il dott. M. U. MASINI, Assistente.

Le ricerche omai definitivamente acquisite alla scienza per opera del Tamassia sul decorso della putrefazione nei varii tessuti, se hanno lasciato ancora numerose difficoltà per arrivare, con quei mezzi di indagine, ad avere un dato sicuro e decisivo per stabilire la data della morte, hanno però servito a mettere in rilievo tutta l'importanza di questi studi in rapporto alla diagnosi anatomo-patologica sui cadaveri putrefatti ed esumati.

È inutile che io spenda qui tante parole per dimostrare l'importanza scientifica e pratica di tutte quelle osservazioni che tendono a stabilire i rapporti tra le alterazioni cadaveriche e quelle patologiche ed a differenziare nettamente la entità di questi due fenomeni.

Ed è appunto collo studio delle alterazioni istologiche nel decorso della putrefazione che si può giungere talvolta a cogliere in mezzo ad un tessuto, reso irriconoscibile dalla putrefazione, la natura dei suoi elementi non solo, ma

anche quella delle loro alterazioni. E si comprende facilmente come di queste ricerche si avvantaggi la medicina legale, la quale può così arricchirsi di nuovi importantissimi criterii per definire il giusto valore che il perito deve dare alle alterazioni che cadono sotto la sua osservazione in periodi più o meno lontani dalla morte.

Molti fatti restano ancora da dilucidarsi dopo i pregevolissimi lavori del Tamassia (1) che ha studiato successivamente il decorso della putrefazione nei muscoli striati, tendini e tessuti fibrosi, nel sangue, nel polmone, nel fegato, nell'utero e negli adipi.

Seguirono poi, il lavoro del Perrando (2) sulle alterazioni istologiche del rene ammalato, quello dello Sfameni (3) sulla putrefazione artificiale del sistema nervoso, del Neppi (4) sulle alterazioni cadaveriche delle cellule nervose, dell'Alessi (5) sulla resistenza alla putrefazione delle cellule della corteccia nei vari animali, del Barbacci e Campacci (6) sulle lesioni cadaveriche delle cellule nervose, del Tirelli (7) sulla diagnosi differenziale tra le alterazioni patologiche o cadaveriche delle cellule nervose, del Guzzoni (8) sulle alterazioni della placenta, del Tedde (9) pure sulla placenta, del Rossi (10) sulle modificazioni dell'epitelio polmonare, ecc.

Ed è così che riflettendo alla grande importanza che ha assunto oggi l'apparato tiroideo nel campo fisiologico, ed a quella che si va ogni giorno maggiormente delineando, nei rapporti di quest'organo colla patologia e l'anatomia patologica mi sono accinto, a questa che mi è sembrata modesta, ma non inutile fatica, di studiare, cioè le principali modificazioni morfologiche che avvengono nella tiroide in preda alla putrefazione.

E tanto più mi è sembrato acconcio il farlo, inquantochè, e lo potrei facilmente dimostrare, non raramente taluni reperti istologici, solo fondati su alterazioni cadaveriche, specialmente in rapporto alla colloide ed all'epitelio follicolare, vengono scambiati per fatti di indole morbosa.

---

(1) TAMASSIA. Rivista sperimentale di freniatria e medicina legale. Reggio Emilia, anni 1875, 1876, 1880, 1881, 1883.

(2) PERRANDO. *Indagini medico-legali di istologia patologica sopra un rene in putrefazione.* Genova, Carlini, 1893.

(3) SFAMENI. *Ricerche sperimentali sulle alterazioni artificiali cadaveriche del sistema nervoso centrale e periferico* (Lo Sperimentale, 1897, anno 51, fasc. 1).

(4) NEPPI. *Sulle alterazioni cadaveriche delle cellule nervose rilevabili col metodo di Nissl* (Rivista di patologia uervosa e mentale, 1897, fasc. 4, pag. 152).

(5) ALESSI. *Resistenza alla putrefazione delle cellule della corteccia cerebrale nella serie animale* (Manicomio moderno, 1899, n. 1 e 2).

(6) BARBACCI e CAMPACCI. *Sulle lesioni cadaveriche delle cellule nervose* (Rivista di patalogia nervosa e mentale, vol. II, fasc. 8, agosto 1897, pag. 337).

(7) TIRELLI. *Sulla diagnosi differenziale tra alterazioni patologiche e cadaveriche delle cellule nervose* (Annali di freniatria, vol. VIII, fasc. 4, dicembre 1898).

(8) GUZZONI DEGLI ANCARANI. *Sulle alterazioni cui va incontro la placenta umana fuori dell'organismo materno* (Atti della Società di ostetricia e ginecologia, vol. V, 1878).

(9) TEDDE. *Sulle alterazioni istologiche cui va incontro la placenta abbandonata in vari ambienti* (Riforma medica, n. 277, 278, 279, anno XVI).

(10) ROSSI. *Le alterazioni cadaveriche dell'epitelio polmonare.* Nota 1ª (Giornale di medicina legale, VI, 1899, pag. 104).

***

Riguardo alla tecnica microscopica, ho preferito appunto quella più volgarmente usata negli studii di anatomia patologica, per trovarmi nelle condizioni migliori qualora mi si offrisse il destro di qualche raffronto. Ho sempre usato la fissazione nella serie degli alcool passando gradatamente da quello al terzo a quello assoluto, ho incluso in paraffina, e ho colorato le sezioni colla doppia colororazione dell'ematossilina ed eosina.

Il materiale di studio mi è stato gentilmente favorito dai professori Conti e Salvi che hanno messo a mia disposizione le tiroidi di varii cadaveri. Ho preferito naturalmente, fra tutte, quelle che non offrivano alterazioni macroscopiche, e che non sembravano legate ad un organismo colpito da una di quelle malattie che fino ad oggi sappiamo ripercuotersi facilmente sulla ghiandola.

E per avere dati più sicuri ho studiato successivamente i caratteri macroscopici e microscopici in quattro tiroidi umane ed in varie altre di animali (cane, bue) che toglievo dal cadavere più presto che mi fosse possibile, e poi collocavo in una camera umida fino alla dissoluzione completa. Ho preferito la camera umida a qualunque altro mezzo, per mantenere sempre eguali le condizioni di ambiente. Durante le mie esperienze, la temperatura è rimasta quasi sempre costante (+ 10°), come ho potuto rilevare dal Bollettino metereologico dell'Università e dal termometro di Laboratorio.

Ogni giorno, alla stessa ora, toglievo dall'organo in putrefazione una piccola porzione di tessuto, cercando di evitare le parti più superficiali, ove la dissoluzione avveniva più rapidamente, e con ognuna di esse eseguivo diversi preparati.

***

Le modificazioni di colorito durante il processo di putrefazione della tiroide variano leggermente a seconda del colore primitivo dell'organo che ho ritrovato più roseo negli individui giovani e ben conformati, e grigio giallastro tendente al roseo nei vecchi e nei debilitati. Una o due volte ho notato delle differenze di colorito in uno stesso organo ed anche in un medesimo lobo, che ho attribuito, per la loro sede, a fatti ipostatici.

In generale però si nota che nelle prime ore il colore roseo-cupo dell'organo si cangia in roseo più chiaro nelle parti a contatto coll'ossigeno dell'aria, mentre rimane oscuro in quelle che, rimaste a contatto del recipiente, vengono così sottratte all'azione ossidante dell'aria. Al secondo e al terzo giorno, il colorito si fa diffusamente oscuro, e, quasi contemporaneamente, sulla superficie dell'organo si osservano delle chiazze gialle e verdastre, che risaltano nettamente sul fondo che si fa sempre più oscuro e plumbeo (quarto e quinto giorno). Dal settimo giorno in poi, il tessuto acquista una tinta omogenea color caffè.

La consistenza che varia anch'essa a seconda dell'età e dello sviluppo della

trama connettiva dell'organo, diminuisce notevolmente fin dai primi giorni come lo dimostra il graduale ma sempre crescente appiattimento dell'organo che invade ogni dì più la superficie del recipiente che lo contiene.

Finalmente verso il nono e decimo giorno, la massa si trasforma in una poltiglia informe, oscura, fetentissima, che tolta dalla camera umida ed esposta all'aria, si evapora e si dissecca formando una sostanza amorfa che si disgrega e si frammenta in breve.

Si nota poi che l'organo abbandona fin dalle prime ore una abbondante quantità di liquido sanguinolento che va via via diminuendo coll'avanzare della putrefazione.

Nelle tiroidi dei vecchi, questi cangiamenti avvengono con minore intensità; il colorito diviene più oscuro, ma non arriva mai ad avere una tinta molto carica, e la consistenza non diminuisce di molto data la prevalenza dell'elemento fibroso su quello del parenchima. L'organo abbandona in questi casi poco liquido sieroso, gialliccio.

Queste brevi osservazioni dimostrano intanto come la tiroide sia uno di quegli organi che assalito ben presto dalla putrefazione, giunge con altrettanta rapidità alla completa dissoluzione.

Ciò del resto era facilmente prevedibile, poichè sappiamo come la putrefazione si impadronisca facilmente di un organo che come la tiroide è tra i meno consistenti (1), contiene, in proporzione del suo peso, una grande quantità di sangue, e, rispetto al suo volume, offre ai germi della putrefazione una grande superficie come porta di ingresso, per quanto sia stata da taluno affermata la sua refrattarietà alla localizzazione dei germi patogeni [Torri (2)].

*
* *

Ed ora riassumo qui i dati che ho potuto fissare coll'esame dei preparati, e lo faccio complessivamente per le diverse tiroidi, poichè in tutte ho riscontrato un andamento quasi parallelo per i singoli fatti.

Il sangue ed i vasi seguono nel loro comportamento generale il decorso già notato in tutti gli altri tessuti dai varii autori.

I globuli rossi ed i corpuscoli bianchi si frammentano e si opacano trasformandosi piuttosto rapidamente in un detrito amorfo, finchè ne scompare ogni traccia.

I vasi sono quelli che si conservano di più in mezzo al rapido disfacimento del parenchima. Abbandonati completamente dal tessuto circostante, che cadendo in dissoluzione ha perduto con essi ogni continuità, essi conservano ancora, oltre

(1) Il corpo tiroide è molle, facilmente compressibile e lacerabile. La sua consistenza è in generale alquanto maggiore di quella del timo ed alquanto minore di quella della milza e del fegato (Testut. *Anatomia umana*, III, pag. I).

(2) Torri. *La tiroide nei morbi infettivi; Ricerche anatomo-patologiche sperimentali.* Il Policlinico, anno VII, 1900, n. 6-8-10. Vedi conclusione V, pag. 287 (La sostanza colloide ha la proprietà di distruggere i microorganismi).

la loro morfologia esteriore, anche i rapporti delle loro tonache, dalle quali però si separa ben presto l'endotelio che si sfalda e cade nel lume del vaso. Questo, alquanto ristretto e talvolta sinuoso, dimostra nei periodi più avanzati della putrefazione, un completo afflosciamento delle sue pareti.

La trama del tessuto colle sue trabecole connettivali principali e secondarie, si conserva ancora quando tutti gli altri elementi del parenchima sono disfatti. Si nota però fin dai primi giorni il loro afflosciamento che si ripercuote sui lobuli ed anche sui follicoli che appaiono deformati e sinuosi.

Gli epitelii presentano alterazioni precoci quali raramente si riscontrano in quelli di altri organi.

Già nelle prime ventiquattro ore, si notano diffusioni di colore nel nucleo, che si accentuano nelle ore seguenti. Questo fatto è accompagnato da modificazioni dei protoplasmi che si fanno sfimbriati, indecisi nei loro contorni e finiscono poi col disgregarsi e frammentarsi in materia granulosa ed in detriti sottili, colorati in roseo dall'eosina.

In altri tratti e col progredire della putrefazione (terzo e quarto giorno) gli epitelii sono rigonfi con i loro nuclei tinti uniformemente rimpiccioliti e frammentati, dislocati alla periferia e tendenti a confondersi con i detriti granulosi del protoplasma.

Già prima di questo periodo si inizia il distacco progressivo degli epitelii che si spostano, e si confondono colla colloid , seguendola nella sua retrazione. Ed io non sarei alieno dal credere che proprio la retrazione della colloide sia la forza che li stacca dal contorno del follicolo appena che essi colle alterazioni dei loro protoplasmi hanno perduta la continuità col loro impianto basale.

Infatti nei primi preparati si vede che la colloide retratta non ha trascinato seco nessuno degli elementi epiteliali che si veggono stipati ed uniti alla periferia dell'otricolo.

Gli epitelii che appaiono con alterazioni più caratteristiche e che hanno meno conservate le loro particolarità protoplasmatiche sono quelli appartenenti a follicoli piccoli e a porzioni di epitelio compatto, mentre sono meglio conservati quelli che appartengono ai grandi otricoli.

Gli epitelii caduti non conservano la loro forma, ma si trovano accumulati in serie ed in blocchi che assumono forme tondeggianti e poligonali a contorni indecisi e sfumati. Questi cumuli di epitelii ricordano, nel loro insieme, quelli delle paratiroidi.

Alla fine del quinto e sesto giorno, gli epitelii non si riconoscono più che per i loro nuclei frammentati e rimpiccioliti, uniformemente colorati e conglobati nell'intimità della colloide. Ed in questo periodo diviene così abbondante lo sfaldamento e la caduta di questi resti epiteliali, che il loro numero appare superiore a quello degli epitelii che costituivano il contorno dei follicoli.

Questo dipende dal fatto che gruppi di follicoli si sono fusi per il dislocamento degli epitelii che li tappezzavano, talchè la colloide si trova limitata solo dalle più fini trabecole perilobulari sulle quali erano impiantati gli epitelii.

Ed è appunto in seguito a questi fatti che i varii follicoli si fondono insieme

dando la parvenza di un grande follicolo che è in realtà costituito dalla fusione di varii follicoli (lobulino).

Nell'interno di questi *pseudo-follicoli*, come potremmo chiamare questi prodotti delle alterazioni putrefattive, si trovano oltre la colloide dei varii otricoli primitivi anche i nuclei dei loro epitelii ora sparsi e confusi con i detriti protoplasmatici, ora addossati e compatti.

La colloide appare fin dalla prima osservazione molto retratta verso il centro del follicolo, però è uniformemente colorata, e, come sopra ho accennato, il suo contorno non è ancora circondato dagli epitelii che rimangono tuttavia solidamente aderenti nel loro impianto sul contorno dell'otricolo.

Al secondo e al terzo giorno prosegue lo stato di retrazione della colloide, il cui contorno assume l'aspetto regolarmente frastagliato e scavato a piccoli archi come è stato notato e descritto da altri autori.

Io inclino a credere che questa retrazione stia in rapporto colla reazione del tessuto non ancora giunto a quel grado di alcalinità necessario per impedire la retrazione della colloide.

E questa ipotesi sull'influenza dell'alcalinità o meno del tessuto sulla colloide, mi sembra abbastanza confortata dal fatto che verso il quinto giorno, quando la putrefazione è già avanzata e conseguentemente è maggiore l'alcalinità della massa, si comincia a notare qua e là qualche follicolo completamente ripieno dalla colloide, la quale sembra più trasparente perchè si tinge meno bene e poco uniformemente, come lo rivelano le numerose strie, chiare, e rosee da cui sembra solcata.

Fin da principio si notano poi numerose rotture delle zolle di colloide. Talvolta esse vengono divise in due o più parti da linee che percorrono direttamente tutto il diametro della massa o solo il raggio; ciò accade specialmente durante lo stato di retrazione della colloide, mentre col progredire della putrefazione, queste screpolature non sono più così nette ed aperte, ma si disegnano a zig-zag nell'interno della massa colloidea, senza giungere a dividerla, e talvolta si vede chiaramente che non interessano tutto lo spessore dello strato di colloide.

Senza dubbio ambedue queste modalità di rotture si devono alle manipolazioni eseguite sul preparato dopo il suo essiccamento; solo queste frammentazioni assumono probabilmente una forma diversa a seconda dell' azione più o meno grande della putrefazione sulla sostanza colloide.

Avvenuta verso l'ottavo giorno la fusione dei follicoli, mentre in alcuni preparati ed in alcuni tratti si osserva la formazione di quelli che ho chiamato *pseudo-follicoli*, in altre tiroidi ed in altri preparati si vede che la colloide dei varii follicoli distrutti, invece di riunirsi in un *pseudo-follicolo*, si diffonde negli spazii connettivali in modo che si ha l'aspetto di una cospicua invasione di colloide negli spazii interstiziali e nei vasi linfatici.

In questo caso non si veggono più le grandi zolle tondeggianti degli *pseudo-follicoli*, ma sibbene aree irregolari ramificate e dendridiche di colloide nelle quali si veggono conglobati ed inclusi i resti nucleari degli epitelii trascinati nella diffusione.

In seguito, al settimo ed ottavo giorno, colla scomparsa progressiva degli epitelii per disintegrazione del protoplasma e frammentazione dei loro nuclei, si veggono ancora evidenti zolle di colloide fra i connettivi, nei quali è sempre appariscente qualche goccia nucleare.

Queste zolle di colloide rivelano una straordinaria resistenza alla putrefazione, quasi superiore a quella del connettivo, ed anche in questo periodo avanzato conservano abbastanza bene la loro colorabilità ed il loro aspetto normale. Esse, come già accennammo, assumono la forma tondeggiante o irregolare a seconda delle pareti che le contengono (lobulini o spazii interstiziali e linfatici). In un'ultima fase, dall'ottavo al decimo e dodicesimo giorno, è totalmente scomparsa ogni traccia di retrazione della colloide (alcalinità massima del tessuto?). Le ultime traccie dei nuclei e degli epitelii sono ora scomparse e la colloide prosegue il suo cammino fin negli ultimi e più fini spazii interstiziali e linfatici.

Anche i connettivi, alterati dal processo putrefattivo intenso, assumono un colorito roseo diffuso come quello della colloide, talchè questa sembra notevolmente aumentata. Anzi la omogeneità della diffusione del colore è tale, che sembra di trovarsi in presenza di un tessuto trasformato dalla cosidetta degenerazione ialina o di Gutknekt.

Però sul principio di quest'ultimo periodo, verso l'ottavo giorno di distanza dall'epoca della morte, i grandi blocchi di colloide degli *pseudo-follicoli* si differenziano e spiccano nella diffusione rosea del colore, per una tinta speciale che assumono coll'eosina, sono cioè sbiaditi, ialini e tendenti ad un giallastro indefinibile. Inoltre essi si riscontrano molto abbondanti in alcuni preparati, ed in altri scarsissimi. Credo che questo stia probabilmente in rapporto coll'età dell'individuo e colla prevalenza e robustezza maggiore o minore della trama connettiva dell'organo. Del resto, quando esistono, ed è raro che manchino assolutamente, essi sono indice sicuro e facile per riconoscere il tessuto che altrimenti non si potrebbe identificare dagli altri elementi completamente disfatti. La loro resistenza è tale che si veggono anche oltre il dodicesimo giorno

Volendo classificare i dati che ho esposti, si potrebbero riassumere in questi quattro periodi:

I. *1-2 giorni* — Alterazioni nucleari e protoplasmatiche (colorabilità diffusa, alterazioni morfologiche degli elementi). Retrazione della colloide.

II. *2-4 giorni* — Sfaldamento, dislocazione e rigonfiamento degli epitelii. Diminuisce la retrazione della colloide.

III. *4-7 giorni* — Caduta e progressiva dissoluzione degli epitelii. Fusione dei follicoli. Raccolta della sostanza colloide in blocchi tondeggianti (pseudo-follicoli) o in aree irregolari (diffusione negli spazii interstiziali e linfatici). La retrazione della colloide è quasi scomparsa

IV. *7-10-12 giorni* — Totale scomparsa dei resti nucleari. La colloide si confonde completamente con il connettivo. Totale colorazione diffusa.

***

Come si può facilmente vedere da queste mie osservazioni, taluno dei fatti da me rilevati nel periodo più vicino alla morte e durante il processo di putrefazione furono da altri autori diversamente interpetrati e fu talvolta ad essi assegnato un valore notevole in rapporto ai processi patologici.

Ed in modo speciale le alterazioni protoplasmatiche e nucleari degli epitelii, le loro variazioni morfologiche furono le mille volte tratte in campo per sostenere e confortare ipotesi di influenze e processi morbosi.

Del resto, senza azzardare affermazioni decisive, si può tuttavia dire senza tema di errare che tali alterazioni, specialmente in un periodo prossimo alla morte, possono essere il prodotto di un processo cadaverico.

Questo mi sembra abbastanza dimostrato dai reperti ottenuti con i preparati delle tiroidi animali dalle quali si poteva facilmente escludere qualunque influenza di processo morboso.

È notevole poi un fatto da me osservato in rapporto agli elementi linfoidi e parvicellulari che si riscontrano nel parenchima dell'organo. Gli autori danno, e con ragione, molta importanza al fatto dell'aumento notevole di questi elementi nelle condizioni patologiche (infiltrazione parvicellulare).

Ora io ho notato come, in un periodo del processo di putrefazione che coincide in generale con il 4° e 5° giorno dopo la morte, si abbia l'impressione di un notevolissimo aumento di questi piccoli elementi.

Non potendo pensare ad una nuova produzione di elementi linfoidi dopo la morte, il fatto non si può spiegare che interpetrando questi ammassi di piccole cellule intensamente ed uniformemente colorate, come accumuli di nuclei epiteliali che liberati dal loro protoplasma caduto ben presto in completa dissoluzione, si addossano e si uniscono in modo da dare l'impressione di veri cumuli di elementi linfoidi.

Questa interpetrazione è confortata dal fatto che di questi nuclei, del tutto simili ai piccoli elementi cellulari dei cumuli, se ne trovano ancora in uno stato più avanzato di putrefazione sparsi non solo tra i fasci del connettivo, ma anche nell'interno delle masse di colloide, dopo la caduta e durante la dissoluzione degli epitelii.

Concludendo si può affermare:

1° La tiroide è un organo che cade presto in putrefazione; si dissolve completamente dopo la permanenza per 12-13 giorni in un ambiente saturo di umidità, alla temperatura di 10° circa.

2° La colloide resiste al processo di putrefazione al pari dei tessuti fibrosi, e ci permette perciò di identificare ancora l'organo quando tutti gli altri elementi sono disfatti.

3° Talune delle alterazioni descritte dagli autori come effetto di influenze morbose si riscontrano anche nello svolgersi dei processi cadaverici, in organi in cui si può escludere qualunque influenza patogena.

Sassari, 1° marzo 1902.

IV.

Clinica Pediatrica della R. Università di Roma
diretta dal Prof. L. Concetti

Ricerche cliniche e sperimentali sopra un caso di meningite cerebro-spinale in un bambino di 40 giorni. Contributo alla biologia del meningococco (1)

per il dott. P. SORGENTE, assistente.

Dopo l'introduzione e il largo uso della puntura lombare nella pratica della medicina infantile, accanto alle progredite nostre conoscenze sull'etiologia delle meningiti nell'infanzia, uno dei fatti più importanti risultatone è stato la destituzione, per così dire, dall'etiologia della meningite cerebro-spinale epidemica del diplococco lanceolato e capsulato di Talamon-Fränkel, e la sostituzione ad esso del meningococco di Weichselbaum.

È noto, però, che, a tutt'oggi, affatto concordi sono le idee degli autori su quest'ultimo microrganismo, e molto incomplete le nostre conoscenze sulla sua biologia.

Il Pflaundler, sintetizzando nel 1899 le osservazioni e le opinioni dei precedenti autori, finiva collo stabilire due tipi di meningococco, l'uno bene distinto dall'altro, e cioè il tipo Weichselbaum e il tipo Heubner, o, com'è più giusto, Jäger-Heubner.

Il primo avrebbe i seguenti caratteri: aggruppamenti in tetraedri, raramente in corte catenine.

Si scolora col Gram.

Nell'agar a 37°, dopo 48 ore, forma delle coloniette isolate come gocciole di rugiada.

(1) Lavoro comunicato al IV Congresso pediatrico tenutosi in Firenze dal 15 al 20 ottobre 1901.

Non si sviluppa alla temperatura ordinaria, nè in brodo, nè in gelatina, nè su patate.

Il secondo avrebbe i seguenti caratteri:

Aggruppamenti in ammassi, spesso formazione di catenelle.

Si colora col Gram, si sviluppa rigogliosamente dando patine più o meno spesse.

Si sviluppa anche alla temperatura ordinaria (18°) in brodo, su gelatina, su patate, nel latte.

Ora questi due tipi, già generalmente accettati, sono stati recentemente dimostrati semplici varietà di un unico microrganismo anche dal mio maestro prof. Concetti, e poi dal mio collega di clinica dott. Longo, i quali osservarono tutte le differenze anzicitate, ed altre ancora, in uno stesso meningococco, isolato dallo stesso malato, in rapporto con le diverse condizioni di vita in cui il microrganismo si teneva.

Assieme ad essi, tutti gli autori, compresi i più recenti, come l'Hunter, il Nuthall, il Mariotti-Bianchi, ritengono il diplococco intracellulare di Weichselbaum, il vero agente specifico della meningite cerebro-spinale sia epidemica che sporadica, e una specie affatto distinta dallo pneumococco.

Un caso di meningite cerebro-spinale da meningococco in un bambino di 40 giorni, occorso nella nostra Clinica in quest'anno, ha dato a me occasione di osservare fatti che, credo, mi autorizzino a non associarmi alle idee oggi dominanti, e ad accettarne altre, abbastanza razionali, che da quei fatti scaturiscono.

Esponiamo intanto il caso clinico. N. A. di giorni 40.

Nei genitori v'è lues sospetta per quanto entrambi in apparente buona salute.

Dei sette figli il primo e il sesto vivono in mediocre salute; il secondo nacque asfittico e morì dopo due giorni, il terzo nacque di otto mesi atrofico e morì subito, il quarto nacque con una forte stenosi nasale e morì dopo un mese per emorragie in seguito a dilatazione forzata praticatagli da un sanitario; il quinto nacque bene e morì a 24 mesi di polmonite, il settimo è il bambino in esame.

Nacque a termine con testa grossa: durante i primi tre giorni fu nutrito con sciroppo e con qualche poppata di altre donne; poi fu attaccato al petto della madre che ha continuato ad allattarlo regolarmente.

Una circostanza di fatto degna di nota nella madre, si è che ella sofferse durante la gravidanza un abbondante catarro muco-purulento dai genitali, che cessò poco tempo dopo il parto, e che noi quindi non abbiamo potuto esaminare, come sarebbe stato interessante.

Sin dalla nascita il bambino ha presentato stitichezza, assopimento

sempre maggiore, e progressivo dimagramento, malgrado la madre lo nutrisse abbondantemente col suo latte, assieme a quello di vacca umanizzato.

Questi sintomi si accentuarono al quindicesimo giorno, assieme a frequenti lamenti del bambino.

Verso il ventesimo giorno comparvero le prime convulsioni generali, che crebbero di durata e d'intensità nei giorni successivi.

Ricoverato in Clinica a 40 giorni di età, e in venticinquesimo giorno di malattia, si riscontra il seguente

Esame obbiettivo: Condizioni generali di atrofia e di marasma. Testa grossa, tondeggiante e rilevata a cupola; fronte alta, grande fontanella ampiamente aperta e tesa, suture divaricate; la sagittale arriva sin quasi alla glabella.

Ai lati della protuberanza occipitale, due zone di rammollimento grandi come una moneta di due soldi. Occhi infossati nell'orbita, pupille dilatate e non reagenti agli stimoli luminosi. Misure della testa:

Circonferenza massima		centim.	37. 2
Arco occipito-frontale		»	20. 8
Arco biauricolare		»	22. 2
Diametro occipito-bregmatico		»	11. 3
Id.	biparietale	»	9. 2
Id.	biauricolare	»	8. 7
Id.	bizigomatico	»	6. 6
Id.	bifrontale	»	8. 5

È difficile apprezzare, per le condizioni del bambino, lo stato degli organi toracici: i battiti cardiaci sono frequenti e deboli, il polso appena percepibile. Nè il fegato, nè la milza si mostrano ingranditi.

L'accesso convulsivo si svolge così: il bambino comincia dall'emettere un grido, cui segue forte contrazione delle palpebre, delle mascelle, delle dita della mano a pugno, intensa cianosi del volto, contrazione della nuca, opistotono completo.

La risoluzione dell'accesso è preceduta da emissione di bava schiumosa dalla bocca, che fluisce abbondantemente col cessare della contrazione spastica delle mascelle, cui seguono movimenti di masticazione e frequenti gemiti a singhiozzi.

L'accesso dura uno, due minuti e anche più; dopo il bambino ricade nell'assopimento fino ad un nuovo accesso. Durante le 24 ore che il bambino rimase degente in Clinica, non si nutrì in alcun modo, non urinò affatto, nè ebbe alcuna scarica. Fu fatta una puntura lombare, e si estrasse con aspirazione un liquido sanguinolento e purulento, da cui si fecero culture e preparati colorati. Ad intervallo di 8 ore, si fece la pun-

tura dei due ventricoli cerebrali laterali, estraendo da entrambi più di 30 cmc. di liquido torbido e verdastro, da cui furono fatte egualmente culture e preparati colorati.

Dopo un'ora dall'ultima puntura ventricolare, il bambino morì in preda ad un accesso convulsivo.

Autossia. — Midollo ricoperto di spesso essudato purulento fino alla cauda equina. La stratificazione purulenta si estende fino alla base del cervello (bulbo e ponte) ma non sulla volta.

L' essudato esterno comunica certamente, per il forame di Magendie, coi ventricoli, i quali sono fortemente dilatati, convertiti in ampie saccoccie con pareti poco spesse, contenenti un liquido verdastro piuttosto tenue alla superficie, pus denso e filante nel fondo e nelle parti declivi.

Aperte le cavità nasali, e quelle auricolari interne, non si riscontra essudato di sorta, ma su entrambe si striscia l'ansa di platino, e si allestiscono culture in brodo ed in agar.

Niente di notevole a carico degli altri organi.

Ricerche batteriologiche:

1. Liquido estratto con la puntura lombare.

Nei preparati dal sedimento si vedono abbondantissimi leucociti mono e polinucleati, contenenti nella maggior parte diplococchi in vario numero, da pochi, a trenta e più, raggruppati nel protoplasma cellulare, o parte fuori, parte dentro la cellula scoppiata (V. fig. 6).

Non mancano diplococchi liberi fra le cellule e cocchi isolati.

I diplococchi sono costituiti da elementi piccoli nella maggior parte, alquanto schiacciati nella faccia con cui si guardano, e solo nelle coppie isolate, che sembrano pure alquanto più grosse delle altre, è bene visibile la forma a semi di caffè. Si colorano bene con tutte le comuni sostanze coloranti, anche a freddo, e bene anche con il metodo di Gram.

Culture dopo 24 ore a 37° C.

Brodo appena intorbidato con leggero deposito fioccoso al fondo.

Nell'agar a becco di clarinetto, coloniette rotonde di varia grandezza, da punte a capocchie di spillo, giallette, in molti punti confluenti in modo da formare una patina d'apparenza omogenea, umida, spessa, di colore giallo più intenso, iridescente ai margini come le coloniette isolate (V. fig. 2).

Nelle piastre di agar, dopo 36-40 ore, colonie rotondeggianti, le superficiali con contorni sbiaditi e frastagliati, e colorito giallo più marcato nel centro e contenuto grossolanamente granuloso; le profonde più piccole, con bordi netti, irregolari, contenuto finamente granuloso, colorito giallo intenso nel centro che va facendosi sempre più chiaro verso la periferia.

In molte delle colonie superficiali è visibile un nucleo rotondeggiante, eccentrico, a contenuto grossolanamente granuloso.

Nelle piastre di gelatina, dopo 48 ore, colonie puntiformi, grige, tendenti al gialletto, a superficie convessa.

Dopo 3-4 giorni nelle colonie superficiali, divenute grandi come piccole lenti (ingrandimento 112 d.), si osserva un nucleo rotondeggiante, eccentrico, di colore giallo-marrone.

Le colonie profonde sono gialle ed hanno un contenuto finissimamente granuloso quasi omogeneo.

Nelle infissioni in gelatina (dopo 48 ore a 18° C.) scarso sviluppo in superficie sotto forma di esile dischetto giallo-grigio attorno al punto di infissione, e piccole coloniette puntiformi lungo il tramite, le ultime staccate l'una dall'altra.

Nei giorni successivi, tanto il dischetto superficiale che le coloniette sottostanti, sono ancora più splendenti, e notasi pure un leggero alone di fluidificazione della gelatina attorno alla metà superiore del tramite d'infissione.

Su patate, a 37° C, dopo 36-40 ore, si ha una patina esilissima, lucente, risultante dall'aggregazione di coloniette puntiformi di colorito grigiastro, che diventarono ancora più evidenti nei giorni successivi.

Nel latte si sviluppò bene, coagulandolo lentamente dopo 48 ore.

La cultura in brodo contiene diplococchi alquanto appiattiti nella faccia con cui si guardano; si notano molti mucchi, rare catenine di 2-3 coppie, in alcune coppie un cocco più grosso dell'altro. Mobilità assente; restano colorati in violetto col Gram, anche facendo agire lungamente il Lugol.

2. Liquido dei ventricoli cerebrali.

Nei preparati dal sedimento abbondantissimi leucociti mono e polinucleati, ripieni in gran parte di diplococchi ammassati nel protoplasma cellulare. Abbondanti diplococchi isolati al difuori delle cellule, con nette forme a semi di caffè: tutti resistenti al Gram (V. fig. 7).

Culture a 37° dopo 24 ore.

Brodo limpido: leggero deposito polverulento dopo 5-6 giorni.

In agar a becco di clarinetto numerosissime colonie puntiformi, grigie, tutte staccate, discretamente splendenti, e che dànno l'aspetto di una finissima polvere sparsa sulla superficie dell'agar (V. fig 1).

Tale aspetto si conserva a lungo anche dopo tre mesi di termostato.

Nelle piastre di agar e di gelatina colonie uguali a quelle ottenute dal liquido della puntura lombare.

Nelle infissioni in gelatina nessuno sviluppo in superficie, e lungo il tramite d'infissione solo al 6°-7° giorno, piccolissime coloniette come punte di spillo tutte staccate.

Su patate nessuno sviluppo: il latte è coagulato dopo 48 ore incompletamente.

La cultura in brodo contiene diplococchi in mucchi e in catenine, come i precedenti, forme tetradiche e cocchi isolati scarsi. In molti è evidente la forma a semi di caffè: mobilità assente; si colorano benissimo col Gram (V. fig. 8).

3. *Dalle cavità interne del naso.* — Culture dopo 24 ore a 37° C.

Brodo torbido con deposito polverulento abbondante.

In agar per strisciamento patina uniforme, spessa, polposa, splendente, umida, giallo arancione come una patina di stafilococco aureo (V. fig. 3).

Ai margini della patina due piccoli ammassi di colonie puntiformi, alcune isolate e grosse come capocchie di spillo a margini irregolari, rilevate sulla superficie dell'agar.

Queste piccole coloniette scompaiono nei trapianti successivi in agar dove si vedono solo patine uniformi e spesse.

Nelle piastre di agar colonie rotondeggianti di colore giallo marrone, più finamente granulose al centro che alla periferia, molte provviste di un grosso nucleo più scuro del resto della colonia.

Nelle piastre di gelatina, dopo 24 ore a 18°, colonie rotondeggianti, a contorni ondulati, giallette a contenuto grossolanamente granuloso, molte con nucleo più scuro nel centro.

Nelle infissioni in gelatina, dopo 24 ore, discreto sviluppo in superficie: lungo la linea d'innesto coloniette puntiformi, le ultime staccate l'una dall'altra.

Lo sviluppo in superficie si fa anche maggiore nei giorni successivi, con produzione di un piccolo alone di fluidificazione ad imbuto della gelatina.

Su patate si ha una patina estesa, umida, grigiastra.

Il latte resta coagulato dopo 24 ore.

I brodi contengono diplococchi di media grandezza, molti schiacciati nella faccia con cui si guardano, cocchi isolati, non catene, non mucchi; mobilità assente. Colorati con lo Ziehl sembrano rigonfi: col Gram restano colorati intensamente in violetto (V. fig. 11).

Notevole, in tutti i preparti colorati, una alone a mo' di capsula circondante i diplococchi.

4° *Dalle cavità interne dell'orecchio.* — Culture perfettamente uguali alle precedenti in tutti i terreni.

I diplococchi delle culture in brodo sono, però, alquanto più piccoli dei precedenti, e uniti taluni in tetraedri (V. fig. 13).

Presero tutti bene il Gram.

Stabiliti questi caratteri differenziali fra i quattro diplococchi da me

isolati, era logico pensare che essi tenessero più che a diversità di specie, alla diversità di terreno su cui erano vissuti.

Guidato da questo concetto, intrapresi una serie di ricerche accurate e minuziose sull'influenza e sulle modificazioni che potessero produrre nei quattro campioni di diplococco i seguenti fattori:

a) la vita saprofitica e i varî terreni culturali;

b) l'età, la temperatura;

c) la vita parassitaria in alcuni animali (conigli e cavie);

d) il liquido cefalo rachideo normale in vitro.

a) *Influenza della vita saprofitica e del terreno di cultura sul diplococco proveniente dalla puntura lombare, che chiameremo I.* — I brodi, anche dopo ripetuti passaggi e dopo parecchi giorni di temostato a 37° C., si mantengono quasi limpidi, e solo agitandoli, si solleva dal fondo un leggero sedimento fioccoso.

Gli strisciamenti, sia in agar glicerinato semplice, che con addizione di urina, sin dai primi passaggi, dànno patine quasi uniformi, spesse, polpose, di colore giallo-arancione, con qualche rara colonia isolata, rotondeggiante ed ovalare (nel 1° e nel 2° passaggio), della grandezza di una grossa capocchia di spillo.

Diplococco proveniente dalla puntura dei ventricoli, che chiameremo II. — I brodi hanno presentato, nei molteplici successivi passaggi, gli stessi caratteri; sempre limpidi con scarsissimo deposito fioccoso al fondo dopo parecchi giorni di termostato.

Gli strisciamenti in agar semplice o con urina, hanno costantemente dato sviluppo a numerose coloniette puntiformi, staccate, grige, simili alla cultura originale: anzi, dal terzo passaggio in poi, le coloniette diventarono più scarse, più distanti fra loro e più trasparenti.

Diplococco proveniente dalla cavità interna del naso (III diplococco) e dell'orecchio (IV diplococco). — Sin dai primi passaggi, le culture per strisciamento in agar hanno subìto una modificazione, quella cioè di perdere gradatamente la tinta arancione primitiva, divenendo patine sempre spesse, polpose, umide, splendenti, ma giallette e poi biancolattee.

Al quarto passaggio, lontano un mese dalla cultura originale, si ebbe per il diplococco del naso una patina esile, non molto estesa in superficie, grigia, fortemente iridescente: per il diplococco dell'orecchio una patina nastriforme, poco spessa, gialletta, con piccole coloniette isolate ai margini, grandi come capocchie di spillo.

b) *Influenza dell'età e della temperatura sul I diplococco.* — Cultura in brodo stata un mese in termostato a 37° C.

Si presenta poco torbida e con discreto deposito fioccoso. Contiene di-

plococchi di media grandezza e cocchi isolati, corte catenine di 3-5-7 cocchi, o di 3-4 diplococchi, qualche forma tetradica, qualche piccolo mucchio.

Cultura in brodo tenuta un mese a 18° C. Si presenta con gli stessi caratteri, contiene le stesse forme con cocchi isolati più abbondanti. Non hanno mobilità; si colorano col Gram.

Culture per strisciamento in agar, sia glicerinato semplice, che con urina da entrambe le culture in brodo.

Dopo 24 ore di termostato a 37°, numerosissime coloniette puntiformi, grandi come piccole capocchie di spillo, turchiniccie, umide, splendenti, iridescenti, confluenti in una patina apparentemente uniforme nella parte mediana, ma risultante anch'essa da numerosissime coloniette ammucchiate.

Piastre di gelatina: colonie rotondeggianti od ovalari, a margini frastagliati, a contenuto granuloso: le superficiali giallette con un nucleo eccentrico più scuro, le profonde giallo-marrone a contenuto più finamente granuloso.

Influenza dell'età e della temperatura sul II diplococco. — Coltura in brodo stata un mese a 37° C. Si presenta leggermente torbida con scarso deposito polverulento. Contiene grossi diplococchi disposti in lunghe catene lineari o ricurve a spirale: alcune catene contengono 50-60 diplococchi perfino che, colorati con lo Ziehl, sembrano rigonfi (V. fig. 9).

I diplococchi isolati, che sono scarsi, si mostrano circondati da un alone più chiaro a mo' di capsula.

In goccia pendente non hanno movimento, si colorano benissimo col Gram.

Cultura in brodo stata un mese a 18° C medesimo aspetto della precedente.

Contiene diplococchi piccoli, alquanto fusati agli estremi liberi, da dare a prima vista l'aspetto di un bacillo, specialmente in quei diplococchi in cui la linea di demarcazione fra i due elementi non è ben netta: si nota qualche tetraedro, non catene, non mucchi. In goccia pendente nessun movimento; si colorano col Gram (V. fig. 10).

In agar sia semplice che con urina, a becco di clarinetto, da entrambe le culture in brodo, si hanno, dopo 24 ore di termostato a 37° C, numerosissime coloniette rotonde, spesse, rilevate, giallette, grandi come una piccola capocchia di spillo, separate nettamente fra loro, di colorito giallo-grigiastro più intenso nel centro, più chiaro alla periferia (V. fig. 4).

Queste coloniette possono considerarsi per grandezza, quadruple di quelle ottenute un mese addietro dal liquido originale estratto dai ventricoli.

Le culture a piatto sia in agar che in gelatina, allestite da en-

trambi i brodi, non presentano differenze da quelle ottenute un mese prima.

Liquido originale estratto dai ventricoli, rimasto 37 giorni alla temperatura di circa 10° C. — Si presenta verdastro, con deposito fioccoso polverulento piuttosto scarso.

In agar e urina, a becco di clarinetto, dopo 24 ore di termostato a 37°, dà coloniette rotonde, grandi come piccole e grosse capocchie di spillo, color giallo-oro più intenso nel centro, più chiaro alla periferia, confluenti in molti punti.

Nell'agar semplice, a becco di clarinetto, la fusione delle colonie è anche più fitta in modo da risultarne una patina quasi uniforme, e solo verso i margini si distinguono bene alcune coloniette rotonde, grosse come capocchie di spillo, e uguali a quelle sviluppatesi nell'agar e urina.

Nei passaggi successivi da queste culture, si possono osservare notevoli differenze di sviluppo secondo i mezzi culturali adoperati; dappoichè mentre in agar semplice si ha, al primo passaggio, sviluppo di una patina uniforme, con coloniette puntiformi alla periferia, e al secondo passaggio una patina decisamente uniforme, spessa, umida; in agar e urina, invece, tanto nel primo che nel secondo passaggio, si hanno bellissime catene di coloniette rotonde od ovalari, grosse come capocchie di spillo o come piccole lenti, di color giallo-oro, con un grosso nucleo più colorato nel centro e sollevato a cupola.

Nelle culture a piatto in gelatina, dallo stesso liquido ventricolare di 37 giorni, si ebbero, dopo 36-48 ore, coloniette rotondeggianti, le superficiali più grandi, a contorni alquanto frastagliati, grossolanamente granulose, giallicce, con nucleo più scuro, avente l'aspetto di un piccolo gomitolo, per lo più eccentrico; le profonde più piccole, di forma ovalare, di colore giallo-marrone intenso, contorni netti, contenuto finamente granuloso.

In agar a piatto colonie uguali alle precedenti, ma più scure.

Le culture in brodo, allestite dallo stesso liquido ventricolare di 37 giorni, dopo 24 ore si presentano limpide, con scarso deposito polverulento al fondo.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*
(48)

Anno IX. Roma, luglio 1902 Vol. IX-M. (fasc. 8).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Clinica Medica della R. Università di Roma

Intorno al potere funzionante del cuore

pel Dott. GIOVANNI GALLI.

È noto come esaminando semioticamente il cuore di individui, i quali si lagnano di facile stanchezza e di poca resistenza alla fatica, come di cardiopalmo alla più piccola emozione non si riscontrano alterazioni, le quali giustifichino i disturbi accusati. Le persone, che più comunemente accusano tali disturbi sono gli anemici, le clorotiche, i convalescenti di malattie infettive, coloro, che soffrono frequentemente di patemi d'animo, chi vive male, chi fu soggetto a molti strapazzi corporei, le persone con torace stretto, a muscolatura flaccida e parecchi altri. Dopo l'ascensione di un paio di scale, dopo una piccola corsa essi entrano come in uno stato d'angoscia, il cuore batte violentemente contro il costato, le carotidi e le temporali pulsano con energia sproporzionata al piccolo lavoro compito. Se tali individui poi si sforzano e persistono nella fatica i disturbi diventano più minacciosi, la posizione verticale diviene impossibile, la vista si oscura e sopravviene un vero deliquio. Gli autori parlano in tali casi di *stanchezza cardiaca*, di *diminuita resistenza del cuore*, di *minorato potere funzionante cardiaco*, ecc., ed aggiungono, che tale stato non è riconoscibile coi comuni mezzi di indagine semiotica.

Uno dei più recenti autori, che ha scritto di patologia cardiaca, il Krehl (1)

(1) Krehl. *Erkrankungen des Herzmuskels, ecc.*, nel Trattato di patologia medica di Nothnagel.

si domanda a questo proposito: Come si riconosce la resistenza del cuore? ed a tale domanda egli non dà che indiretta risposta, dicendo, che bisogna interrogare l'anamnesi dell'individuo, indagare come egli resiste alle fatiche, vedere se esistono edemi o ristagni, notare come si comporta il polso ed il respiro. A tal modo cerca Krehl di stabilire una prova della resistenza funzionale cardiaca. Che tali mezzi però siano assai indiretti ed incerti lo dice subito l'A. in parola, poichè egli scrive: E qui sorge imperioso il desiderio di poter stabilire la resistenza funzionale dell'organo coi mezzi obiettivi . . . . e più innanzi: È ben possibile, che con studi ulteriori si rintraccino nuovi segni, provvisoriamente ci potremo accontentare di questi due (cioè quelli del polso e del respiro).

Cardarelli (1) parla anche della resistenza e stanchezza cardiaca e dice che l'esame semiotico non dà nessun ragguaglio nella diagnosi del potere funzionale del cuore, anzi aggiunge, che questo è un arduo problema, tanto più che anche l'esame necroscopico dà un reperto affatto negativo.

Tutti gli altri autori, di cui io sono a conoscenza, si esprimono pure a tal modo e sarebbe qui lungo riportare le loro parole dirette.

Il problema di giudicare obiettivamente la resistenza funzionale cardiaca, fu appunto lo scopo delle mie ricerche e l'oggetto di questo lavoro e più sotto esporrò i riultati ai quali sono pervenuto. Innanzi tutto io devo notare, che le mie ricerche si sono rivolte a quei cuori che o sono sani od hanno l'apparenza d'esserlo, poichè è chiaro che non esiste più il problema della stanchezza cardiaca e non è difficile giudicare della funzionalità di un cuore, quando questo è dilatato ed ipertrofico, quando sono comparsi edemi, quando vi sono trasudati, quando il respiro è corto ed il polso vuoto e rapido. Il problema propostomi ravvolge invece la questione di poter giudicare della potenza di lavoro di un cuore, il quale non ha ancor dato sintomi di evidente insufficienza. Ciò oltre che un'importanza estranea alla medicina ed interessante l'amministrazione militare, le Società di assicurazioni sulla vita, ecc., ha un'importanza per il malato stesso, poichè è chiaro che colui al quale si può prevedere una prossima insufficienza cardiaca potrà sfuggire al pericolo sovrastantegli, limitando l'uso delle proprie forze, mantenendosi a letto ed evitando emozioni d'ogni sorta.

Lo stato di insufficienza cardiaca duratura e colle manifestazioni classiche dell'edema, polso piccolo, affanno anche in riposo, ecc., è sempre preceduto da un altro periodo di insufficienze cardiache acute ed acutissime, transitorie, le quali dal malato vengono spesso trascurate per la loro breve durata e dal medico prese in poca o nessuna considerazione, perchè il reperto semiotico è completamente negativo. Che anzi abitualmente il malato si pone a letto e si tiene in riposo per qualche tempo e così viene dal medico visto quando l'attacco di insufficienza acuta è passato.

Durante questo tempo di riposo il cuore si rifà, si torna ad immagazzinare una certa quantità di energia, cosicchè ritornando l'individuo alle primiere occupazioni, esso vi può per un tempo più o meno lungo resistere, finchè ad un

(1) CARDARELLI. *Le malattie nervose e funzionali del cuore*, 1882, pag. 463.

più forte strapazzo insorge un nuovo attacco di insufficienza acuta, meno fugace che la prima volta e richiedente più lungo riposo per la scomparsa e così via avvengono diverse tali ricadute, man mano più gravi, con sempre più difficile riparazione della forza cardiaca, finchè si entra nel periodo dell'insufficienza cardiaca abituale.

Quest'ultimo stato per quanto più facilmente riconoscibile è ben più difficilmente riparabile e perciò è anche dal punto di vista terapeutico utile, che i primi inizi dell'insufficienza di cuore vengano riconosciuti. Criteri semiotici diretti non esistono, come sopra ho detto ed io mi sono servito nella risoluzione del problema di una manifestazione del linguaggio cardiaco, la quale finora venne dagli autori trattata in modo assai matrigno e che a par mio invece ha un altissimo valore nella conoscenza del potere funzionante cardiaco; voglio dire dello sdoppiamento del secondo tono, ascoltato sulla polmonàre.

I.

Vediamo un po' anzitutto quali sono le idee degli autori sugli sdoppiamenti. Il Castellino (1) nel suo ottimo trattato così parla: « in condizioni fisiologiche può aversi lo sdoppiamento normale dei toni. Questo fatto era conosciuto già da molto tempo. In generale lo spazio di tempo che separa le due parti del tono sdoppiato è molto breve . . . l'intervallo può talvolta allungarsi così che all'ascoltazione puossi allora nettamente percepire un vero ritmo a tre tempi (ta-ta-ta). Due caratteri distinguono questi ritmi dagli sdoppiamenti veramente patologici; anzitutto la loro incostanza in rapporto ad ogni rivoluzione cardiaca, in quanto si manifestano soltanto in talune di esse, mancando in altre, poi - carattere più importante e veramente patognomonico — il loro legame intimo coi movimenti respiratori ».

Potain (2), che si è occupato molto del fenomeno, divide pure gli sdoppiamenti in fisiologici e patologici. Ed ecco che dice: « Les dédoublements physiologiques sont caractérisés surtout par leur rapports avec certaines phases du mouvement respiratoire. Celui du premier bruit se perçoit surtout à la pointe. Il apparait avec la fin de l'expiration, il persiste pendant le début de l'inspiration, puis il disparait pendant le reste de l'acte respiratoire. Celui du second bruit se produit dans des temps justement opposés, c'est-à-dire à la fin de l'inspiration et au commencement de l'expiration. Ce second dédoublement parait beaucoup plus fréquent que le premier; on le rencontre chez un grand nombre de sujets. »

Gerhardt padre (3) e figlio (4) parlano pure di sdoppiamenti fisiologici e

---

(1) *Lezioni di semiotica e patologia del cuore e vasi*, pag. 498-99.
(2) Potain. Clinique médicale de la Charité. Leçons et Mémoires, Paris, 1894, pag. 34.
(3) Carl Gerhardt. Lehrbuch der Auskultation, ecc., 1900, pag. 222.
(4) Dietrich Gerhardt. *Ueber Entstehung und diagnostische Bedeutung der Herztöne*, 1898, pag. 1214.

senza fare molti altri nomi, tutti gli altri autori a me noti dividono queste idee e classificano gli sdoppiamenti in *fisiologici* e *patologici*, ponendo per criterio discriminativo *l'apparire incostante ed il legame degli sdoppiamenti fisiologici coi movimenti respiratori, mentre i patologici sono costanti ed indipendenti affatto dal respiro.*

Vedremo però più innanzi come questo criterio differenziale, dagli autori portato come decisivo, manca di fondamento, poichè anche gli sdoppiamenti cosidetti patologici possono diventare fugaci e mostrarsi legati alle funzioni del respiro e gli sdoppiamenti cosidetti fisiologici possono in certe condizioni diventare costanti ed indipendenti dal respiro.

Per quanto riguarda la *genesi* degli sdoppiamenti le opinioni sono pressochè concordi almeno per quanto riguarda lo sdoppiamento diastolico e ciò costituisce anche una delle ragioni per cui io ho fissato il mio studio su questo sdoppiamento come quello appunto, che avendo meccanismo meno complesso del sistolico, può anche essere meno discutibile e più facilmente controllabile.

L'opinione più diffusa e dopotutto più vecchia è quella, che fa originare lo sdoppiamento diastolico dall'asincronismo o dissociazione funzionale dei due ventricoli. Già Baccelli (1) dipingeva con un tocco maestro questa genesi, scrivendo che lo sdoppiamento insorge, quando cessa « *la retta cospirazione funzionale dei ventricoli* ».

Castellino (2) ammette un altro modo di insorgenza dello sdoppiamento (specie del sistolico) e cioè da un asincronismo degli elementi costitutivi il tono stesso, per cui per lui lo sdoppiamento diastolico potrebbe essere dato anche « *da abbassamento asincrono delle valvole sigmoidee di un singolo apparecchio valvolare* ».

Io credo che questa ipotesi sia più teorica che reale poichè è difficile pensare che una delle tre valvolette sigmoidee si chiuda con un ritardo o con un'anticipazione tale da dar luogo ad uno sdoppiamento e così che i due momenti fonici siano d'uguale intensità. Inoltre aumentando la tensione circolatoria dovrebbe scomparire lo sdoppiamento, essendo logico ammettere che le valvole sigmoidee debbano chiudersi più sincronicamente una volta, che la pressione è aumentata. Infine è un far forza ai fatti pensare che le tre valvolette sigmoidi di funzionalità affatto meccanica e non muscolare, soggette alle stesse azioni, abbiano a chiudersi asincronicamente, quasi fossero animate da poteri motori propri ed indipendenti fra loro. Del resto Castellino stesso parla in tal caso di sdoppiamento incompleto, il che a me sembra però un inutile lusso di classifica e causa di confusione.

Altri autori hanno messo in campo altre idee; fra essi Bamberger (3) spiega la genesi dello sdoppiamento diastolico, supponendo che l'arteria si contragga non d'un sol colpo, bensì a riprese.

---

(1) BACCELLI. *Patologia del cuore ed aorta*, vol. II, pag. 52.
(2) CASTELLINO. *Lezioni*, ecc., pag. 563 e 574.
(3) Citato da LANDGRAF.

Tali vedute però non hanno incontrato conferma di fatti, nè fautori, mentre resta come universalmente accettata la teoria che in seguito ad asincronismo di funzionalità dei due cuori lo sdoppiamento del tono diastolico sia dovuto ad una *asincronica chiusura delle sigmoidi dell'aorta e della polmonare.*

All'inizio di queste mie ricerche io avevo fissato l'attenzione sugli sdoppiamenti di tutti e due toni, ma poi mi decisi a scopo di precisione di prendere solo di mira lo sdoppiamento diastolico. Innanzi tutto, come già ho accennato, per la sua genesi meno discussa e più sicura, in secondo luogo perchè assai difficilmente si può confondere con altri fenomeni, come è invece il caso per lo sdoppiamento sistolico.

Ogni trattato di semiotica cardiaca dedica alcune pagine alla diagnosi differenziale fra sdoppiamenti, ritmi di galoppo, ritmo mitralico e raddoppiamenti.

La difficoltà sussiste quasi esclusivamente per lo sdoppiamento sistolico. La confusione è qui non rara, inquantochè anche autori sperimentati (1) la fanno, facile è invece a riconoscersi lo sdoppiamento diastolico specie quando si abbia fisso in mente il paradigma:

— piccola pausa ᴜᴜ grande pausa.

Anche se il primo tono, come spesso avviene, è poco evidente o mancante, può il paradigma tornar d'aiuto; inoltre sarà buon artificio ascoltatorio fissare l'ascoltazione per alcune battute solamente sul tono poco evidente, delinearlo bene in mente e poi passare all'ascoltazione di tutto il ritmo. Qualora infine il primo tono manchi addirittura, ci possiamo regolare toccando il polso contemporaneamente all'ascoltazione; a tal modo si fa una specie di *ascoltazione palpata;* in quanto che ogni battito della radiale, percepito dal polpastrello, deve supplire nell'orecchio il tono mancante e dare così il ritmo della battuta completa.

Con tali facili artifizi si potrà bene concentrare l'attenzione sullo sdoppiamento e sui due momenti fonici, che lo costituiscono; a ciò si aggiunga essere necessario che lo stetoscopio s'adatti bene e perpendicolarmente allo spazio intercostale.

Dovendosi poi ascoltare a lungo il cuore di un individuo è giuocoforza prendere una posizione seduta e servirsi di uno stetoscopio con tubo di gomma, poichè l'uso prolungato dello stetoscopio di Laennec affatica, e congestiona, attutendo il potere uditivo.

Come punto d'elezione per ascoltare lo sdoppiamento diastolico io ho trovato come più adato il secondo spazio intercostale sinistro un dito trasverso dal margine sternale, e talora il terzo spazio intercostale sinistro rasente al margine sternale.

---

(1) Edgren, per esempio, nella sua monografia: *Die Arteriosklerose*, 1898, pag. 233, così dice: « . . . . . alla punta si ode talora uno sdoppiamento del primo tono. Analizzando però bene questo fenomeno lo si riconosce un ritmo di galoppo ».

Tale risultato della pratica è anche razionale, poichè in tali punti si ascolta direttamente al disopra dell'arteria polmonare, la quale com'è noto dà un tono meno intenso dell'aorta. Ma appunto perchè il tono aortico è più forte, si propaga meglio ed a maggior distanza e perciò arriva nei punti accennati più facilmente, che non farebbe il tono polmonare ad arrivare ai punti simmetrici di destra.

Certamente che molti sdoppiamenti diastolici sono ascoltabili anche sull'aorta, ma i due momenti sonori non sono così chiari, perchè il tono aortico forte sembra annienti il polmonare trasmesso.

Nelle mie ricerche sullo sdoppiamento diastolico io ho ascoltato malati e convalescenti, come pure individui sani o presunti tali nelle varie età e nelle varie ore della giornata. Visitando gli stessi individui a diversi intervalli di tempo e prendendo nota dei risultati io mi accorsi di un fatto curioso e che cioè lo sdoppiamento presentava modificazioni rilevanti, e cioè talora era ben distinto, talora era sostituito da un tono strascicato e forte, poco armonico, anzi arieggiante molto un rumore, infine tal'altro scompariva sdoppiamento e rumore e si ascoltava un tono armonioso e netto. Fissando sempre maggiormente l'attenzione su questo avvicendarsi di fenomeni nel linguaggio cardiaco di uno stesso individuo, cercai disciplinarne il valore e l'interpretazione e mi andai man mano col crescere delle osservazioni persuadendo, che lo sdoppiamento diastolico, sebbene in apparenza così volubile, è degno della massima attenzione perchè effetto di cause reali ed indice di stati funzionali patologici, come più tardi esporrò.

Questo vario reperto d'ascoltazione mi diede anche ragione della statistica assai contraddittoria sullo sdoppiamento diastolico. Le *statistiche* più rilevanti, che noi possediamo sull'argomento, sono quelle di Gerhardt, Potain, Landgraf. Il primo (1) esaminò 260 individui la maggior parte malati d'ambulatorio e ritrovò 10 volte lo sdoppiamento del secondo tono. Potain (2) esaminò 500 individui di cui 48 presentavano lo sdoppiamento del tono diastolico. Landgraf (3), un medico militare, esaminò infine 594 persone sane, cioè soldati in attività di servizio e non una volta trovò uno sdoppiamento del secondo tono. Più tardi vedremo come è spiegabile questo stranissimo reperto di Landgraf.

Schoefer e Seitz (4) sopra 50 individui immuni affatto da ogni affezione cardiaca, riscontrarono 29 volte il tono diastolico sdoppiato; Dehio (5) senza dare cifre dice che lo sdoppiamento del secondo tono è più frequente che quello del primo e parimenti Neukirch (6) senza dare cifre dice di avere con attenzione visitati gli ammalati a letto di una intera sezione dell'ospitale di Norimberga e

(1) GERHARDT. Lehrbuch der Auskultation, ecc., 6 Auflage 1900, pag. 224.
(2) Citato da GERHARDT.
(3) *Ueber gespaltene Herztöne bei gesunden Personen.* Deutsche militärärztliche Zeitschrift, 1895.
(4) Citato da CASTELLINO, pag. 498.
(5) DEHIO. *Die Entstehung und Bedeutung der Herztöne.*
(6) NEUKIRCH. *Ueber die Bedeutung der gespaltenen Herztöne.* Zeitschrift f. kl. Med., B. XI, 1886, pag. 313.

di non aver mai trovato sdoppiamenti in essi; invece egli trovò quasi sempre sdoppiamento dei toni negli ammalati, che si recavano a casa sua per essere visitati, quantunque essi non fossero malati di cuore.

Subito però egli aggiunge (e ciò è assai importante per spiegare il fatto!) che tali pazienti per arrivare nel suo gabinetto di consultazioue dovevano salire due alte e ripide scale.

Stokes (1) e con lui molti altri ritengono che lo sdoppiamento diastolico sia più frequente che quello sistolico ed infine Bamberger (2) è d'accordo con Landgraf, poichè dice di non potersi ricordare di avere ascoltato uno sdoppiamento del secondo tono in persone perfettamente sane.

Come si vede i risultati di queste osservazioni sono abbastanza dissonanti, ed io sono riuscito a spiegarmi tali contraddizioni, poichè ho osservato che il potere funzionante cardiaco è diverso nelle diverse ore della giornata, si modifica dopo il pasto e dopo il lavoro e viene influenzato dallo stato psichico dei singoli individui. Anche la posizione del corpo ha influsso sul potere funzionante cardiaco, come dirò parlando della statistica di Landgraf.

Le mie ricerche sullo sdoppiamento si sono svolte su 300 individui, in parte sani, cioè accudenti alle loro occupazioni, senza manifestare disturbi morbosi, e in parte malati e convalescenti, ma senza lesioni cardiache obiettivamente dimostrabili.

Alla prima categoria appartenevano 200 individui nelle varie età e cioè ragazzi, giovanotti, adulti e vecchi; alla seconda 100 altre persone, studiate nella clinica o nell'Ospedale di S. Spirito e malate per lo più di anemia, ulcera gastrica, malaria, ecc, o convalescenti di malattie acute (polmonite, morbillo, difterite, tifo, ecc.).

Io fermai la mia attenzione sul secondo tono di tali persone ascoltandole in varie ore della giornata ed a giorni di distanza e trovai innanzi tutto che la variabilità di detto tono è straordinaria; se fosse possibile fotografare, come io invano tentai l'anno scorso all'Istituto di fisica, il tono diastolico in un certo momento della giornata e poi più tardi, si otterrebbero certamente, almeno giudicando dal reperto acustico, due fotografie affatto differenti.

Dopo la fatica il numero degli sdoppiamenti è maggiore che non prima di essa. Io ebbi ripetutamente a convincermene ascoltando in varie serie, in diverse ore della giornata ed in diversi giorni 120 carabinieri del locale Casermone.

Alla mattina subito dopo che i carabinieri si erano alzati da letto, in ogni serie di 10 carabinieri, io trovavo in media due sdoppiamenti e precisamente nella totalità il 19 per cento.

Tornando ad esaminare gli stessi dieci carabinieri alle ore 12 $^{1}/_{2}$, cioè dopo la manovra in piazza d'armi, si ascoltavano sdoppiati i toni diastolici dei due carabinieri della mattina, più altri vi si aggiungevano, ed infine alla sera il numero degli sdoppiamenti raggiungeva il massimo, cosicchè io avrei ottenuto nei

(1) STOKES. *The diseases of the hearth and the aorta.* Dublin, 1854, pag. 116 e 510.
(2) Citato da LANDGRAF.

carabinieri tale statistica per lo sdoppiamento diastolico di 19 per cento la mattina, 40 alle ore 12 $^1/_2$ e 56 alle ore 15 $^1/_2$. Fatto importante è il seguente, che mai una volta alla sera od a mezzogiorno mancavano gli sdoppiamenti notati la mattina, anzi per accertarmi che il fatto non era suggestivo, io prendevo i nomi dei carabinieri la mattina, segnando i risultati allato, e poi nelle due visite successive ripetevo la stessa operazione e solo alla sera confrontavo le tre liste.

Nelle prime ricerche usavo una lista unica, ma poi per tranquillizzarmi ricorsi allo spediente accennato, temendo che leggendo nella lista della mattina, segnato lo sdoppiamento, per esempio vicino al nome A, mi suggestionassi così da ascoltare nelle due visite successive uno sdoppiamento nello stesso individuo A.

Riascoltando poi gli stessi individui dopo alcuni giorni notavo che gli sdoppiamenti osservati la mattina in parte erano scomparsi e vi si erano sostituiti in altri individui, così che la percentuale del 19 per cento restava per la visita della mattina costante.

Nei bambini il numero degli sdoppiamenti diastolici è maggiore che non nei giovani, ed anche per essi si verifica il fatto, che gli sdoppiamenti ascoltati la mattina sono costanti nella giornata e che se ne aggiungono di nuovi nelle ore successive. Nei vecchi ed adulti lo sdoppiamento diastolico è meno frequente ad ascoltarsi, ragione per cui in base alle mie ricerche io dissento da Potain e De Renzi (1), i quali asseverano di non aver trovato maggiore percentualità nei bambini che negli adulti o nei vecchi.

La percentualità nei bambini io l'avrei trovata del 42 per cento la mattina ed il 58 per cento la sera, mentre nei vecchi sarebbe appena dell'8 per cento e poco più aumentata la sera. Queste ultime cifre però hanno un valore relativo, poichè è noto come l'ascoltazione dei toni nei vecchi a causa di concomitante enfisema, catarro, ecc., è spesso difficile e perciò potrebbe uno sdoppiamento non ben chiaro non essere rilevato ed a tal modo passare il caso nella categoria dei non sdoppiati, guastando la precisione della statistica.

Io pensai molto tempo alla ragione del diverso comportamento dei cuori dei ragazzi, adulti e vecchi rispetto allo sdoppiamento diastolico e la ragione mi apparve solo chiara, quando nel libro dell'anatomo-patologo Beneke (2), lessi che: *le orecchiette ed il ventricolo destro crescono dai 24 ai 35 anni più rapidamente che non il ventricolo sinistro.*

Questo più rapido aumento di volume del ventricolo destro toglie una delle comuni cause all'insorgere dello sdoppiamento, portando vigorìa allo stesso ventricolo, il cui indebolirsi segna appunto l'insorgere dello sdoppiamento.

Con ciò non è spiegato però perchè nei vecchi sia così raro lo sdoppiamento diastolico, giacchè per processo involutivo il cuore e specie il destro vengono a perdere assai di vigore, donde minor capacità a fronteggiare le resistenze. Ma

(1) Citato da CASTELLINO, pag. 499.
(2) BENEKE. *Ueber der Volumen der Herzens*, 1879.

anche qui torna a mio modo di vedere facile la spiegazione, poichè se diminuiscono le forze miocardiche diminuiscono pur le resistenze (1), i movimenti compassati allo scopo e di pura necessità dei vecchi sono movimenti di vero risparmio, mentre quelli dei ragazzi si potrebbero chiamare di lusso, disordinati allo scopo, abbondanti e perciò di aggravio al miocardio. Nel bambino le forze di riserva vengono a tal modo assai rapidamente esaurite, seppure presto rifatte colla distrazione o col sonno, mentre nei vecchi le forze di riserva vengono avaramente spese: nel primo caso lo sdoppiamento si affaccia subito come indice della stanchezza miocardica, nel secondo il miocardio sebbene poco valido è mantenuto in giusto equilibrio e non appare lo sdoppiamento.

Io ebbi anche occasione di visitare molti individui dopo il pasto, dopo aver bevuto una tazza di caffè ed ho visto, che lo sdoppiamento prima esistente, era scomparso. Le emozioni invece suscitano facilmente lo sdoppiamento diastolico. Mi è capitato non raramente di visitare la prima volta individui emozionabili ed ascoltare un chiaro sdoppiamento del 2° tono; continuando l'ascoltazione per dieci minuti lo sdoppiamento scompariva, così pure nelle visite successive non si ascoltava più.

La posizione del corpo ha pure un'influenza sullo sdoppiamento diastolico. Quando io lessi nella semiotica di Gerhardt (2) che Landgraf aveva ottenuto i risultati sopra citati, rimasi colpito nel vedere come egli nei suoi soldati tedeschi non avesse mai trovato una volta sdoppiato il 2° tono. Non potendo io ammettere che i miei carabinieri avessero cuori tanto diversi, non mi restava che il dilemma: o ho sbagliato io oppure il collega berlinese e rifeci un lavoro di controllo, che confermava i primi risultati. Quando però dalla cortesia di D. Gerhardt potei avere il lavoro originale di Landgraf mi si scoprì la ragione della forte diversità; in un certo punto l'A. dice: *le ricerche vennero sempre fatte in posizione verticale,*

Io invece avevo esaminato i miei 300 individui, e perciò anche i 120 carabinieri, in posizione orizzontale. Rifeci un secondo lavoro di controllo, dal quale mi risultò, come in quegli individui che presentavano lo sdoppiamento diastolico degendo orizzontalmente, scompariva assai frequentemente lo sdoppiamento o diventava meno chiaro passando alla posizione verticale. Ciò spiegava se non in modo assoluto la differenza fra me e Landgraf.

Io pensai una ragione del diverso comportamento cardiaco del cuore nelle due posizioni e fra quelle affacciatemisi mi parve più ragionata la seguente. Stando il corpo in posizione erretta incombe al ventricolo sinistro un maggiore lavoro che non in posizione orizzontale a causa dell'aumentata pressione nell'albero aortico, ragione per cui la chiusura delle sigmoidi aortiche tenderà al ritardo e con ciò verrà attenuata o scomparirà l'asincronia di chiusura delle val-

(1) Io intendo qui parlare delle resistenze cagionate dall'attività muscolare. Le resistenze di natura organica procedono abitualmente di pari passo in confronto dei due cuori e cioè all'aumento di resistenza incombente sul ventricolo sinistro dei vecchi per l'ateromasia dell'arterie e le affezioni renali corrisponde assai spesso come momento equilibrante l'aumentata resistenza nel circolo polmonare per concomitanti enfisema, catarri bronchiali ed aderenze pleuriche.

(2) GERHARDT. *Lehrbuch der Percussion und Auskultation*, 6. Auflage, 1900, pag. 224.

vole delle due arterie, essendo abitualmente lo sdoppiamento dovuto a ritardo di chiusura delle sigmoidi polmonari, come più tardi vedremo. Solo in quei pochi casi in cui lo sdoppiamento diastolico è dato da ritardo delle sigmoidi aortiche, la posizione verticale aumenterà l'intervallo fra i due semitoni dello sdoppiamento.

Da quanto si è finora esposto mi sembra risulti chiaro perchè le statistiche dei diversi autori sono tanto differenti. Due ricercatori possono per esempio in cento individui ottenere una percentuale affatto diversa, a seconda l'uno ricerca lo sdoppiamento la mattina o la sera dopo una notte di riposo o dopo una giornata di fatica, esaminando gli individui in posizione orizzontale o verticale (1), ragioni per cui a mio modo di vedere le nuove statistiche sugli sdoppiamenti dovrebbero indicare *quando sono state fatte, su quali persone ed in che posizione del corpo*. In merito poi al comportarsi dello sdoppiamento diastolico nella seconda categoria di 100 individui cui ho già accennato si incontrano fatti che a me sembra meritino il più grande interesse.

Io devo subito dire qui, che i 100 individui da me elencati in questa categoria sono stati visitati più volte ed io ho preso nota delle loro generalità come per gli altri 200. Per quanto riguarda i risultati ottenuti io posso dire che lo sdoppiamento diastolico è un satellite costante della convalescenza delle malattie infettive: anzi ho notato che già durante le infezioni stesse, specie in sul finire di esse, lo sdoppiamento diastolico incomincia a manifestarsi. Durante la polmonite è non sempre facile ascoltare lo sdoppiamento, ma attenuatisi l'ansia del respiro ed i fenomeni flogistici dei bronchi ed alveoli, si ascolta con tutta facilità lo sdoppiamento diastolico: vi sono però casi di polmonite localizzati ai lobi inferiori, nei quali è abbastanza facile percepire lo sdoppiamento. Anche nel tifo, difterite, morbillo, tosse ferina ho pure seguito per molti giorni della convalescenza un chiaro sdoppiamento diastolico. Tale sdoppiamento è per me un reperto costante anche negli stati anemici e clorotici; salvo il quadro d' intensità dei momenti fonici e la durata della pausa interfonica, io non mi sono mai incontrato in un paziente di tal genere, che non avesse lo sdoppiamento diastolico; l'ho pure trovato in malati di ulcera gastrica, durante gli stati febbrili, nella pleurite essudativa unilaterale e nel versamento ascitico. La parte, che per me pare assume una grande importanza, è il modo di scomparire dello sdoppiamento.

Nelle convalescenze delle malattie infettive esso non scompare di un tratto, ma lentamente, impiegando giorni e settimane, si ode la sera e non la mattina, dopo una piccola fatica, un piccolo sforzo riappare, per cessare dopo il riposo; in una parola lo sdoppiamento diastolico sta in proporzione inversa del riaversi del convalescente. Anche nella guarigione della clorosi avviene lo stesso fenomeno.

Vediamo un po' ora quale sia il *valore diagnostico* dagli autori attribuito allo sdoppiamento diastolico.

Leube (2) si esprime così: non c'è dubbio come i toni impuri e gli sdoppia-

(1) Anche le stagioni dell'anno devono avere un certo influsso sul potere funzionante cardiaco; difatti si nota come la mortalità di una stessa infezione, che si presenta per il decorso di due stagioni, è diversa, pur restando uguale il genio epidemico dell'infezione e medesima la popolazione colpita.

(2) LEUBE. *Specielle Diagnose der inneren Krankheiten*, 1891, pag. 13.

menti si manifestano non raramente, ma io credo un errore attribuire ad essi un significato od un valore diagnostico.

Castellino (1), che è seguace, come si è detto, della divisione degli sdoppiamenti in fisiologici e patologici, afferma che per lui lo sdoppiamento patologico non è che compagno della stenosi ed insufficienza mitralica, e dubita che gli autori i quali hanno sentito lo sdoppiamento in altre condizioni morbose abbiano male interpretato i tempi sonori del cuore

Potain (2) come Castellino e tutti gli altri autori a mia conoscenza escluso Baccelli, che parla solo di toni « morbosamente » sdoppiati (3) ammettono che una gran parte degli sdoppiamenti diastolici siano fenomeni affatto fisiologici; fu anzi Potain, il quale ha fatto scuola sull'argomento e la classifica da lui posta degli sdoppiamenti ha messo radice in Francia, Germania, Italia e Russia; e nessuno ch'io sappia vi si è levato contro. Per quanto riguarda il valore dello sdoppiamento da essi chiamato patologico, Potain e seguaci non fissano bene gli stati morbosi, in cui si incontra: Potain l'ha per esempio posto compagno della sinfisi cardiaca, altri dell'asma, dell'atelettasia polmonare, enfisema, ecc., senza però stabilire le condizioni per l'insorgere dello sdoppiamento ed il suo determinismo nei vari casi.

Neukirch (4), che pur ha fatto un bel lavoro sugli sdoppiamenti, non si è potuto togliere da quest'ordine di idee di Potain e dice: « allo sdoppiamento del 2° tono solo non si deve attribuire assolutamente nessun valore diagnostico, esso non è che una manifestazione fisiologica ».

De Renzi (5) s'avvicina all'idea di Neukirch poichè egli dice che lo sdoppiamento fisiologico non si distingue dal patologico, che « *per la concomitanza dei sintomi propri di un vizio cardiaco, specie dell'ipertrofia* ». Oltre a ciò la partizione è più marcata e persistente per cui per lui lo sdoppiamento patologico si riduce in parte ad un'esagerazione del fisiologico. Il suo valore diagnostico parla per la stenosi mitralica. Anche Guttmann (6) il quale ammette la divisione degli sdoppiamenti in fisiologici e patologici, dice che i patologici sono caratteristici della stenosi mitrale

Come si vede dall'esposto i vari autori hanno limitato assai il valore dello sdoppiamento diastolico e solo qua e là si vede accennato come satellite nel corteo sintomatico di alcune malattie, senza che la ragione di sua presenza venga messa a nudo ed in rilievo.

Quando stavo per riassumere le mie ricerche, io potei avere dalla gentilezza di D. Gerhardt i due lavori di Landgraf e Dehio, la cui lettura mi procurò vero piacere. Questi due autori esponevano molte delle idee, che io mi ero andato formando nell'avvicendarsi delle mie ricerche sul valore dello sdoppiamento

(1) CASTELLINO. Loco citato, pag. 573.
(2) Loco citato.
(3) BACCELLI. *Patologia del cuore e dell'aorta*, vol. II, pag. 41, 1864.
(4) NEUKIRCH. Zeitschrift f. kl. Medizin. B. XI, 1886, pag. 313.
(5) DE RENZI. *Sulla partizione dei toni cardiaci.* Rivista clinica e terapeutica, 1884, pag. 49.
(6) GUTTMANN. *Metodi clinici*, 1886, 4ª ediz., nella 6ª tedesca pag. 327.

diastolico e mi fecero capire, che io non stavo su strada sbagliata, quantunque io vi fossi arrivato per raziocinii e ricerche diversi da quelli da loro seguiti.

Landgraf (1) esaminò 594 soldati e non avendo mai trovato una volta lo sdoppiamento del 2° tono nè tirò la conclusione: lo sdoppiamento diastolico è un sintomo che ci deve mettere in guardia sulla salute di individui apparentemente sani. Abbiamo però visto che egli esaminò i suoi soldati in posizione verticale il che è una sorgente di errore, e perciò la sua conclusione è illogica e troppo categorica non avendo egli neppure esteso le sue ricerche ad altri individui in altre età ed in diversi stati di salute.

Dehio (2) è fra tutti gli autori a mia conoscenza quello che è meglio penetrato nel significato vero dello sdoppiamento diastolico. Però anch'egli non si stacca dalla dottrina posta da Potain, ammettendo egli pure la natura fisiologica degli sdoppiamenti, anzi chiamandone responsabile il meccanismo stesso cardiaco, come si vede da queste parole: « Esso (cioè lo sdoppiamento del 2° tono) non ha valore patologico, anzi ci sarebbe piuttosto da meravigliarsi, che non si manifesti più frequentemente, poichè (egli soggiunge) deve bene esistere una disposizione fisiologica al ritardo delle valvole polmonari ».

Io non voglio qui far la critica di questa affermazione di Dehio, la quale dopo tutto fa ingiuria alle leggi biologiche, non volendo accrescere la mole di questo mio scritto ed anche perchè le successive affermazioni sono così buone che fanno dimenticare il resto. Il collega russo difatti fa nel resto del suo lavoro un lodevole sforzo per innalzare lo sdoppiamento diastolico (il così detto patologico!) a sintoma di semiotica, precedendo a tal modo me in questo lavoro di riabilitazione degli sdoppiamenti. Egli dice infatti: « In alcune persone lo sdoppiamento del 2° tono è causato da leggeri momenti e più facilmente che in altre, per cui noi non possiamo a tale anomalia togliere ogni importanza. Anzi io credo che lo sdoppiamento del 2° tono, anche se manifestantesi in individui per il resto sani, autorizza alla conclusione, che non si può prendere in tutta confidenza il potere funzionante del loro cuore e specie del ventricolo destro, poichè si tratterrebbe di un cuore non molto valido ».

Come il lettore ha già forse nelle precedenti pagine da alcuni accenni notato, io vado ben più in là nel cammino da Dehio con diffidenza appena iniziato. Io ritengo cioè lo sdoppiamento diastolico un sintoma cardiaco di non piccolo valore e rifiuto la classificazione degli sdoppiamenti posta da Potain in fisiologici e patologici. Durante le mie ricerche sul cuore di 300 individui, fatte ad intervalli di tempo diversi, io mi sono andato man mano persuadendo come lo sdoppiamento è un sintoma al quale si deve attribuire il valore di stanchezza del miocardio e che perciò vale come indice del potere funzionante cardiaco. Solo considerando lo sdoppiamento in questo senso ci possiamo dare ragione del vario suo manifestarsi. E di fatti noto a chi ha ascoltato più cuori come lo sdoppiamento presenta modificazioni che sembrerebbero capricciose, ma che in realtà non lo

(1) Lav. citato.
(2) Lav. citato.

sono. Nello stesso individuo ascoltato per 15-20 minuti di seguito, si nota come lo sdoppiamento non presenta la stessa figura, la stessa intensità e distanza interfonica nelle differenti pulsazioni, talora è ben chiaro ed i momenti fonici ben distanziati, talora è meno facilmente percettibile, in altre battute scómpare, poi dopo 5-8-10 itti ritorna chiaro e netto come prima. Ciò spiega come alcuni autori abbiano parlato di fugacità e capriccio dello sdoppiamento: anzi tale carattere è per loro uno dei differenziali per stabilire la diagnosi di sdoppiamento fisiologico. Ebbene essendo lo sdoppiamento la spia dello stato funzionale del miocardio, è naturale che variando questo debba subìre variazioni anche quello. Mentre si ascolta a lungo un cuore, è facile notare come ogni variazione nello sdoppiamento è legato a qualche fatto che si verifica nel corpo dell'individuo e cioè, per dare qualche esempio, ad un respiro più profondo, ad un movimento di un arto, al volgere della testa, ad una emozione, ecc., in una parola a qualche fatto che modifichi il *quantum* di lavoro da compirsi dal miocardio. Nè ciò sembri sottigliezza od artificio di ricerca; chi ha preso lunghi cardiogrammi o sfigmogrammi, ha visto riprodursi con una modificazione della curva qualunque movimento si avveri nell'individuo in esame ed anche mantenendosi esso in relativa tranquillità è difficile ottenere un lungo tratto di curve uguali, prova questa, a me pare, del facile modificarsi del lavoro imposto al miocardio.

Ogni stantuffata dei ventricoli significa un consumo di forza; se il movimento di un gruppo di muscoli accresce anche di una minima quantità n il lavoro del miocardio e, dato il caso che questo non abbia la dose sufficiente di forza di riserva o che questa non entri in giuoco prontamente, è logico come il meccanismo della parte di cuore più debole ne resti modificato. Lo sdoppiamento rappresenta appunto il *locus minoris resistentiae* di una sezione del cuore e, come abbiamo visto, variando ad ogni momento il lavoro cardiaco, è naturale come il linguaggio di esso e con ciò lo sdoppiamento, abbia continuamente a cangiare. Il criterio della fugacità perciò, come a me pare, non serve in tutta la medicina per eliminare un fatto dal campo patologico (iniziandosi appunto fugacemente molti fatti patologici, che poi diventano duraturi per più o meno tempo, per esempio la tosse, l'albuminuria, la mellituria, le dilatazioni cardiache, stomacali, ecc.), così non vale neppure per caratterizzare il cosiddetto sdoppiamento fisiologico.

Ma un altro criterio è portato dai fautori dello sdoppiamento diastolico fisiologico, cioè il mostrarsi esso in rapporto con certe fasi del respiro, fine dell'inspirazione ed inizio dell'espirazione.

Premesso che questo carattere detto patognomonico dello sdoppiamento fisiologico si incontra anche nel patologico (il qual fatto minora già assai la patognomonicità del segno) io dico che appunto in tali fasi solo del respiro si manifesta lo sdoppiamento iniziale, perchè durante esse si rende al massimo evidente la debolezza iniziantesi di un miocardio. Durante l'inspirazione difatti avviene un richiamo più forte di sangue al ventricolo destro, una dilatazione dei capillari polmonari con consecutivo abbassamento della pressione in essi, diminuzione della quantità di sangue nell'albero arterioso e perciò minore ripienezza del polso

alla radiale. Il ventricolo destro adunque durante l'inspirazione, ma specialmente alla fine di essa si trova molto ripieno di sangue e dovrebbe perciò contrarsi con maggiore energia, perchè il suo contenuto venga cacciato nel piccolo circolo, tanto più che l'attrazione polmonare è aumentata al massimo alla fine dell'inspirazione. Io su tal punto in fisiologia ho una opinione diversa dalla vigente e penso che anche in tal momento il lavoro del ventricolo destro non è maggiore che nel momento opposto della respirazione. Restando pure in verità fermo quanto si è detto, che cioè alla fine della inspirazione il cuore destro è fortemente disteso dall'aumentata trazione polmonare e che perciò la sua sistole è difficoltata, è però anche certo che la stessa trazione polmonare aumentata si deve esplicare sui vasi del piccolo circolo, dilatandoli e diminuendo perciò la pressione in essi. Questo è il momento favorevole che elimina l'altro sfavorevole della difficoltata sistole, per cui si può dire che durante la inspirazione mantenendosi pure uguale il potere funzionante del ventricolo destro nelle varie battute, viene cacciata nel piccolo circolo una maggiore quantità di sangue. Ciò è, a me pare, altamente razionale e per le seguenti ragioni: *a*) L'osservazione clinica insegna che la macchina-cuore funziona tanto più bene quanto più le sue stantuffate sono regolari e di uguale intensità; *b*) Non è consono colle leggi biologiche ammettere che la natura abbia creato un momento sfavorevole al regolare meccanismo del cuore destro, richiedendo un maggiore sforzo da questo appunto quando è più necessario che esso funzioni bene, quando cioè vi è l'aria ossigenante che attende nei capillari il sangue venoso; *c*) Non essendo parimenti consono alle leggi biologiche pensare che durante l'espirazione, mentre il torace si impiccolisce, venga dal ventricolo destro pulsato il sangue in maggior copia che durante l'inspirazione, l'atto veramente attivo e funzionante della respirazione, durante il quale avviene la purificazione del sangue venoso; *d*) Un cuore destro perciò ben funzionante darà delle gettate di sangue in volume diverse nell'inspirium ed espirium, pure spendendo sempre la stessa forza.

Se invece supponiamo che il potere funzionante del ventricolo destro sia diminuito e che la forza di riserva a sua disposizione sia esaurita avverrà che la trazione polmonare determinerà sui vasi del piccolo circolo la stessa dilatazione e lo stesso abbassamento della pressione, in modo invariabile, mentre invece le pareti del ventricolo destro cederanno di più, avverrà un maggiore afflusso di sangue in esso, e la sua sistole sarà più difficoltata: in una parola il momento di sfavore al regolare procedere della meccanica cardiaca è diventato più grande.

Ma quando si manifesterà specialmente tale momento di sfavore? Quando la trazione polmonare sarà al suo massimo, cioè alla fine dell'inspirium; alla fine dell'espirium, invece, essendo la trazione polmonare minima, il miocardio indebolito del ventricolo destro sarà nel minor grado disturbato. La conclusione quindi è che la sistole così difficoltata alla fine dell'inspirio, sarà più lenta ed impiegherà maggior tempo a compiersi, donde un ritardo di chiusura delle corrispondenti sigmoidi polmonari e l'insorgenza dello sdoppiamento. Siccome però non tutte le inspirazioni hanno forza uguale, così le varie sistoli sono più o meno difficoltate e qui sta appunto la ragione che non ad ogni fine di inspirium

insorge lo sdoppiamento. Anzi Potain e gli autori dicono sempre che per sentire bene gli sdoppiamenti fisiologici è necessario fare respirare l'individuo profondamente.

Lo sdoppiamento diastolico, perciò, contemporaneo alla fine dell'inspirium, può essere considerato come lo *sdoppiamento più lieve o di primo grado.*

Vediamo un po' adesso che avviene quando la insufficienza del ventricolo destro è più forte. Allora, nonostante il prolungarsi delle sistoli alla fine dello inspirium, la cavità ventricolare destra non potrà svuotarsi completamente e necessiterà che una-due sistoli contemporanee all'inizio dell'espirium prolunghino esse stesse la loro durata perchè il ventricolo destro si possa completamente svuotare.

Per tale ragione si ascolterà lo sdoppiamento alla fine dell'ispirazione ed allo inizio della espirazione non solo, ma essendo la causa che determina questo *sdoppiamento di secondo grado* più forte, sarà esso anche più costante e più chiaro. È questo lo sdoppiamento che gli autori hanno posto come tipo del fisiologico.

Ma facciamo un passo innanzi per venire allo *sdoppiamento più grave o di terzo grado:* questo sarebbe lo sdoppiamento patologico degli autori, ed ha per causa un'alterazione del potere funzionante cardiaco, più grave ancora. In tali casi, essendo le pareti ventricolari destre resistenti al minimo, dovranno esse sentire l'influenza della trazione polmonare al massimo, ragione per cui il ventricolo destro non potrà svuotarsi mai completamente nonostante il prolungarsi delle sistoli alla fine dell'inspirium ed inizio dell'espirium, donde la necessità che anche le successive sistoli prolunghino la loro durata. Lo sdoppiamento quindi diventa per così dire indipendente dall'atto respiratorio e si sente chiaro e continuo. Questa è la forma di sdoppiamento diastolico più grave che si incontra facilmente negli anemici, clorotici, cachettiche in genere e nei convalescenti di malattie infettive.

Che i fatti avvengano come si è detto lo si può argomentare dall'osservazione clinica. Quando una clorotica viene a guarigione non scompare lo sdoppiamento rapidamente, ma segue il cammino inverso a quello da noi descritto e cioè da costante e ben distinto che si presentava nel pieno della malattia, diventa, col migliorare la crasi sanguigna, meno costante e solo udibile dapprima alla fine dell'inspirium ed inizio dell'espirium, poi solo alla fine dell'inspirium ed infine a convalescenza avanzata lo sdoppiamento si presenta al massimo fugace e per renderlo evidente bisogna sottoporre la paziente ad uno sforzo. Lo stesso si rileva se per più giorni di seguito e più volte al giorno si ascoltano i convalescenti di polmonite, morbillo, ecc.

Non si può perciò classificare in fisiologico e patologico lo stesso sintoma che si presenta, pur variatissimo, nel decorso della stessa malattia. La causa di inganno per gli autori nello stabilire e seguire questa classifica fu, a mio parere, l'avere osservato come gli individui che presentano uno sdoppiamento fugace o solo in rapporto colla fine dell'inspirium ed inizio dell'espirium stanno bene o relativamente bene in salute e possono attendere alle loro occupazioni, mentre

lo sdoppiamento costante ed in tutte le fasi della respirazione si osserva in individui la cui resistenza funzionale è assai menomata.

Ma ciò però non toglie, che si tratti dello stesso fatto presentantesi con diverse gradazioni, di cui due sono compatibili con un relativo benessere, e perciò non classificabili col criterio dagli autori fin ora seguito. Ma si dirà che gli sdoppiamenti da me chiamati di 1° e 2° grado, vengono facilmente a scomparire non appena l'individuo si mantenga riposato, ed attenda a lavori più leggeri e perciò non hanno importanza alcuna. Io aggiungo, che il riposo ha influsso non solo su questi sdoppiamenti, ma anche sugli altri e che anzi tale azione dimostra che lo sdoppiamento diastolico di qualunque grado esso sia è appunto compagno di una stanchezza più o meno forte del miocardio.

Riaccumulandosi in questo col riposo la forza di riserva è ben naturale che anche lo sdoppiamento abbia a scomparire. E dopo tutto fatti analoghi nella medicina possono comprovare il mio asserto: mi basta accennare alla tubercolosi polmonare i cui tre stadi non vennero mai suddivisi in fisiologici-patologici, sebbene il 1° di essi possa trascorrere senza sintomi o disturbi soggettivi rilevanti del malato e possa scomparire col riposo ed una cura adeguata.

Ora facciamo un nuovo passo innanzi e vediamo che avviene nel ventricolo sinistro durante i due atti respiratori. Esso sente in modo diverso l'influsso della trazione polmonare e ciò perchè le sue parti sono tre volte più spesse di quelle del ventricolo destro e perchè l'albero sanguigno che da esso si diparte non è o solo in minima parte sotto l'influenza del respiro. Nel ventricolo destro e piccolo circolo abbiamo visto due momenti equilibrantisi e cioè la trazione polmonare aumentante nell'inspirazione (momento sfavorevole) e il diminuire della pressione nel piccolo circolo (momento favorevole), cosicchè il ventricolo destro spende sempre una forza uguale, cacciando nell'arteria polmonare maggiore copia di sangue durante l'inspirazione. Quest'ultimo fatto anzi rappresenta un'azione aiutatrice dei muscoli inspiratori per il cuore destro.

Per il ventricolo sinistro invece i due momenti eliminantisi non sono contemporanei, bensì si manifestano nei due momenti opposti della respirazione.

Durante l'inspirium la trazione polmonare aumentata si sviluppa sulle pareti del ventricolo sinistro e siccome il letto arterioso del grande circolo rimane influenzato, così è logico pensare che in questo momento il ventricolo sinistro dovrebbe sviluppare uno sforzo maggiore per cacciare nell'aorta un'ondata di sangue uguale a quella che nell'aorta viene cacciata quando la trazione polmonare è minore cioè durante l'espirazione. Siccome però la clinica insegna che l'organo cardiaco tende alla ritmicità dei movimenti ed allo sviluppo di sforzi sistolici di uguale intensità, così dovrà avvenire che durante l'inspirium mantenendosi uguale lo sforzo cardiaco, verrà cacciata nell'aorta un'ondata di sangue più piccola che nell'espirazione od in altre parole che durante l'inspirium il ventricolo sinistro avrà diastoli più estese delle sistoli, anche perchè dal ventricolo destro gli giunge in tal momento maggior copia di sangue. Naturalmente che le due orecchiette aventi pareti assai sottili attutiscono molto gli sbalzi

descritti nei due ventricoli, funzionando così esse in modo meraviglioso come due veri apparati di sicurezza dei ventricoli.

Durante l'espirium la sistole del ventricolo sinistro è favorita e questo costituisce il momento favorevole per cui con uguale dispendio di forza il ventricolo sinistro può liberarsi del più di sangue in esso accumulatosi durante l'inspirium.

Facciamo ora le varie supposizioni già considerate per il ventricolo destro. Se il potere funzionale del ventricolo sinistro è diminuito, allora avverrà che la trazione elastica difficolterà nell'inspirium più che normalmente la sistole e perciò il ventricolo sinistro sarà portato in maggior dilatazione. Tale maggior accumulo di sangue porterà come reazione un prolungarsi delle sistoli, specie di quelle alla fine dell'inspirium, dando origine ad un ritardo di chiusura delle semilunari aortiche e ad uno *sdoppiamento di primo grado.*

Qualora poi invece il potere funzionale del ventricolo sinistro fosse più leso, ne sorgerà un prolungarsi delle sistoli anche all'inizio dell'espirazione (*sdoppiamento di secondo grado*) ed infine una più forte minorazione della forza miocardica causerà l'insorgenza dello sdoppiamento costante, percepibile in tutte le fasi respiratorie, e cioè lo *sdoppiamento di terzo grado.* Una manifestazione che si accompagna frequentemente allo sdoppiamento sinistro è il polso paradosso (1) e la ragione ne è chiara: durante l'espirazione l'insufficienza è meno evidente e perciò la gettata di sangue nell'aorta resta maggiore che nell'ispirazione. Il modo di respirare poi di certi cardiopatici è anche una prova dell'influsso del respiro sulla sistole del ventricolo: un caso presentatosi quì in clinica poco tempo fa ne era un esempio classico: si trattava di un diabetico miocarditico, con ventricolo sinistro sfiancato, ma senza vizio. L'inspirazione era fatta a bocca aperta, l'espirazione a bocca chiusa: per istinto l'ammalato cercava coi muscoli del respiro di aiutare così il miocardio.

La differenza che esiste perciò fra lo sdoppiamento diastolico da insufficienza del ventricolo sinistro e quello da insufficienza del ventricolo destro è nel tempo di chiusura delle rispettive valvole sigmoidee e ciò non è a mio modo di vedere una sottigliezza teorica, ma un fatto reale, che dà ragione delle polemiche frequenti insorte fra gli autori nello spiegare la genesi degli sdoppiamenti diastolici.

Dei diversi autori, che si occuparono del meccanismo dello sdoppiamento, alcuni fra cui Potain stesso sostenevano la precedenza di chiusura delle sigmoidi aortiche, altri, fra cui il nostro Gabbi (2), la precedenza delle polmonari. Come si vede, tutti hanno ragione, potendosi verificare ambedue i casi: però lo sdoppiamento a precedenza aortica è più raro dell'altro.

Da quanto si è andato esponendo, ne risulta dunque essere lo sdoppiamento diastolico un sintoma della stanchezza miocardica, che può essere data da

(1) Io potrei qui riprodurre tracciati sfigmografici i quali dimostrano tale fatto: essi assomigliano a quelli di RIEGEL (Berliner klin. Wochenschrift, 1876, n. 26), cui rimando il lettore, non essendo quì il luogo di entrare in questo argomento del polso paradosso, al quale ho dedicato un lavoro di mia prossima pubblicazione.

(2) GABBI. *Sulla precedenza di chiusura delle polmonari.* Sperimentale, 1889.

quattro cause diverse, le quali in fondo costituiscono i momenti determinanti comuni dello sdoppiamento diastolico, e cioè: 1° alterazioni del miocardio; — 2° aumento della pressione nel circolo polmonare od aortico; — 3° trazione polmonare modificata; — 4° cause nervose.

Fra le malattie o momenti che determinano le alterazioni del 1° gruppo stanno le miocarditi stesse, le intossicazioni, le malattie infettive, le cachessie.

Tali stati morbosi influenzano il miocardio lesionandolo o direttamente nella sua struttura istologica od indirettamente ed in modo generale ed uniforme, nel qual caso siccome i due cuori hanno una potenzialità ben diversa, così la risposta allo stesso influsso sarà diversa ed il cuore destro lo risentirà tre volte di più. Le cause generali che influenzano il cuore in blocco sono abitualmente transitorie e fra esse oltre le intossicazioni, le infezioni, vanno messi anche gli strapazzi e la fatica in genere. È per tale ragione che io nelle varie ricerche ritrovavo nei bambini e giovani lo sdoppiamento assai frequente dopo la fatica, cioè verso sera, e ciò perchè come già accennai tali individui non risparmiano le loro forze e poi perchè il ventricolo destro non ha raggiunto il suo sviluppo completo come dimostra lo studio di Beneke (1).

Io penso anzi che tale aumento di sviluppo del ventricolo destro in confronto del sinistro sia un provvedimento compensatorio al maggior lavoro dei ragazzi e giovani, che manca, quando l'uomo nei primi venti anni di vita non fa molto moto, come avviene in certe paralisi. Questi sarebbero i casi in cui Beneke ha trovato ritardo o mancanza di sviluppo nel ventricolo destro. Quanto più l'individuo è di costituzione robusta e con crasi sanguigna buona, tanto più rapidamente il ventricolo destro si iperplasizza, e Zielonko (2) ha appunto dimostrato come la iperplasia del miocardio si fa solo in un organismo ben nutrito.

Negli anemici, clorotiche, in genere nei cachettici giovani lo sdoppiamento diastolico appunto anche per tale ragione è molto ostinato e costante, e solo si fa fugace e scompare, quando la migliorata crasi sanguigna porta miglior nutrimento al miocardio. Come si vede dunque anche qui lo sdoppiamento è legato con fatti di debolezza miocardica.

Ed ora una parola sulle cause del 2° gruppo. Quando la pressione sanguigna aumenta nel piccolo o grande circolo è necessario che il cuore che vi corrisponde aumenti proporzionatamente lo sforzo sistolico. Qui entra molto in giuoco la forza di riserva.

Se la pressione aumenta rapidamente e bruscamente (per es. nel catarro bronchiale acuto, polmonare, ecc.) lo sforzo normale del ventricolo destro non basta a vincere il nuovo ostacolo ed allora entra in azione la forza di riserva, più o meno grande nei diversi individui. Quando questa pure è esaurita il cuore diventa insufficiente ed insorge lo sdoppiamento. La clinica ci ammaestra mirabilmente su questo punto. Negli ammalati di polmonite per esempio si verificano questi fatti: nei primi 3-4-5 giorni di malattia il tono sulla polmonare è rinforzato (forza di riserva in azione), poi si sente lo stesso tono sdoppiato ed

(1) Già citato.
(2) Zielonko. Virchow's Arch., 1875, B. 62, pag. 29.

allora l'ammalato si mostra più abbattuto (forza di riserva esaurita). Cessata la febbre, cessa già una causa aggravante il potere funzionante cardiaco, e se a ciò si aggiunge, che il circolo polmonare va rapidamente ripristinandosi ritornando pervie tutte le diramazioni, così si capisce come nella convalescenza lo sdoppiamento va man mano scomparendo. Questo scomparire caratteristico dello sdoppiamento diastolico passando per i tre gradi di esso incominciando dal 3°, nei convalescenti di polmonite io l'ho osservato in molti casi, di cui tengo le storie esatte colle osservazioni quotidiane ripetute, che qui non riporto perchè riuscirebbero troppo ingombranti.

Un aumento rapido e brusco della pressione nell'albero arterioso avviene più raramente, ragione per cui lo sdoppiamento sinistro, come ho già accennato, è anche più raro. Solo una causa nervosa (4° gruppo), per es. le emozioni, può per mezzo dei vasomotori innalzare bruscamente la pressione sanguigna nel grande circolo. In tal caso se il miocardio del ventricolo sinistro non ha una forza di riserva adeguata a disposizione diventa in modo acutissimo insufficiente ed insorge lo sdoppiamento A tal modo io spiego certi sdoppiamenti, cui già accennai, udibili in individui non molto robusti ed eccitabili la prima volta, che si visitano; passata l'emozione, la pressione si abbassa, il cuore sinistro si rende di nuovo padrone dell'albero sanguigno a lui soggetto e lo sdoppiamento non si sente più. Tali variazioni brusche di pressione hanno, a me pare, anche importanza nel dare ragione di certe ipertrofie del ventricolo sinistro in individui poco robusti e nervosi, che non occupano affatto i loro muscoli; ipertrofie che ci ostiniamo a chiamare idiopatiche o da mestiere e che io chiamerei invece da emozione. Anche certe morti improvvise in seguito e forti impressioni morali (spavento, gioia, ecc.) potrebbero trovare la loro ragione nei fatti ora accennati.

Io ho suscitato molte volte ad arte (nei grossi cani collo stringere l'aorta fra le branche di una peana) lo sdoppiamento sinistro premendo sull'aorta: se l'individuo cui si fa la pressione ha un ventricolo sinistro ben valido non sorge lo sdoppiamento, ma se egli è stanco od il ventricolo ha poca forza di riserva si suscita lo sdoppiamento. Tale criterio anzi potrebbe essere sfruttato per giudicare intorno alla resistenza del cuore sinistro. De Renzi (1) in un suo lavoro sugli sdoppiamenti riporta una osservazione facile a controllarsi. Premendo fortemente sull'aorta di una paziente con stenosi mitralica scompariva lo sdoppiamento. La ragione di ciò risulta chiara da quanto ho detto: colla compressione brusca si suscita un aumento di pressione nell'aorta, un ritardo di chiusura delle corrispondenti sigmoidi le quali perciò verranno a battere sincronicamente o quasi (secondo il maggior o minor aumento di pressione determinato e la quantità di forza di riserva) colle sigmoidi polmonari, eliminando così o rendendo meno evidente lo sdoppiamento precedente. Nel caso di De Renzi il pareggio nelle pressioni era completo.

Nell'albero arterioso è più frequente ad insorgere un aumento di pressione lento e graduale (arterio-sclerosi, nefrite interstiziale, ecc.), ma in tali casi non

(1) De Renzi. *Sulla partizione dei toni cardiaci*. Rivista clinica e terapeutica, 1884, pag. 49.

si manifesta lo sdoppiamento, poichè l'ipertrofia, questa garanzia della vita, viene in soccorso del ventricolo sinistro, che può così fronteggiare il maggior lavoro senza ritardo di sistoli. Solo quando anche l'ipertrofia non vale più ed il miocardio diviene insufficiente insorge lo sdoppiamento ed il caso con autopsia citato da Gabbi (1) è un bell'esempio di ciò. Egli dice infatti, che il suo malato aveva polso piccolo e frequente, segni di scompenso in un arterio-sclerotico.

Da tutto quanto si è detto ora intorno al 2° e 4° gruppo delle cause determinanti lo sdoppiamento risulta adunque che questo è sempre sintomo di insufficienza miocardica.

E finalmente passiamo alle cause del 3° gruppo.

Fra le malattie, che modificano la trazione polmonare, stanno malattie addominali come: versamenti ascitici, le iperplasie della milza o fegato, ecc., e malattie toraciche, di cui molte rientrano nel 2° e 4° gruppo, come i versamenti unilaterali, le infiltrazioni tubercolari, l'enfisema, l'asma, ecc.

Quando queste malattie si sviluppano lentamente allora è più difficile ritrovare lo sdoppiamento, che si presenta invece facilmente quando l'insorgere è rapido. È specie nell'unilateralità di tali affezioni, che la genesi dello sdoppiamento è più favorito. Le malattie addominali, accennate, sviluppano la loro azione specie sul ventricolo destro; il diaframma è spinto in alto, parte del polmone attorno al ventricolo destro è reso atelettasico, il ventricolo passa con difficoltà in diastole e si stanca facilmente venendogli a mancare in parte la forza coadiuvante della trazione polmonare. Anche in condizioni di forte ripienezza dello stomaco può insorgere lo sdoppiamento e Baccelli (2) ha già segnalato tale possibilità.

Un corollario molto importante dalle considerazioni finora svolte mi pare sia quello che nello studio della patologia cardiaca bisogna scindere rigorosamente il cuore nei due cuori. Le due sezioni che lo costituiscono si potrebbero bene pensare disunite dal punto di vista fisiologico e patologico, anzi per questo ultimo riguardo io sono convinto che in molti casi è uno solo dei due cuori che muore e che l'altro avrebbe potuto ancora per lungo tempo soddisfare ai bisogni della provincia sanguigna da lui dipendente. Questa distinzione potrebbe forse avere anche una certa importanza dal punto di vista terapeutico, potendosi coll'agire sui vasi del grande o piccolo circolo influenzare il rispettivo cuore.

II.

Il problema: come si giudica del potere funzionante cardiaco, è stato risolto nelle pagine precedenti. Io ho cercato di dimostrare che lo sdoppiamento diastolico indica un maggior o minor grado di insufficienza miocardica. Per cui quando ascoltando un individuo noi sentiremo uno sdoppiamento dovremo metterci in guardia sul potere funzionante del cuore dell'individuo esaminato. È necessario però qui aggiungere alcune norme generali, che servano di guida per ben inter-

(1) Gabbi. Loco citato.
(2) Baccelli. *Patologia del cuore e dell'aorta*, 1864, vol. II, pag. 71.

pretare questo fenomeno ascoltatorio. Innanzi tutto è sempre ottima cosa ascoltare una persona più volte ed a diversi intervalli. Se tale criterio vale per poter dare un esatto giudizio di un comune malato di cuore, trova pure una forte applicazione in fatto di sdoppiamenti. Abbiamo visto come essi siano modificabili e perciò sarà bene per conoscere esattamente il grado di uno sdoppiamento ascoltare la stessa persona la mattina e la sera ed in diverse giornate. A tal modo si può senz'altro con tal segno dare un giudizio fondato, se un cuore va riprendendo in forza, rimane stazionario o perde del suo potere funzionante.

Quando si ascolta uno sdoppiamento è importante anche stabilire, se esiste o no contemporaneamente un'ipertrofia del cuore interessato.

Se lo sdoppiamento diastolico è accompagnato dall'ipertrofia esso ha un significato più grave, poichè significa, che il cuore destro o sinistro nonostante l'ipertrofia avvenuta non riesce a fronteggiare le resistenze. Questo sdoppiamento però si accompagna ad un'altra coorte di sintomi quali edema, stasi renale ed epatica, tosse e catarro polmonare, ecc. ecc., per cui esso ha un'importanza relativa come sintoma del potere funzionante cardiaco. In tali casi *la machine* è già cotanto *dérangée*, come direbbe Jaccoud, che non vi è proprio necessità di far ricorso ad un reattivo così delicato com'è lo sdoppiamento. Sarebbe come, per fare un esempio, ricorrere alla prova dello Spiegler quando l'albumina nell'orina è in gran copia.

Eppure vi sono autori (1) i quali interpretano questo solo come lo sdoppiamento patologico, quando cioè « esiste la concomitanza dei sintomi propri di un vizio cardiaco, specie dell'ipertrofia ».

Lo sdoppiamento che interessa il nostro problema invece è quello che non è accompagnato da ipertrofia. Esso presenta appunto il suo pregio nel fatto di essere così precoce, e di costituire il primissimo segno obiettivo della stanchezza cardiaca. Ha per compagno quasi sempre il segno subiettivo di depressione nell'individuo; può variare, come si è visto, nelle diverse ore della giornata ed è influenzato potentemente dalla fatica e dal riposo.

Se l'individuo si risparmia e sta in riposo, lo sdoppiamento abitualmente scompare senza che insorgano modificazioni nel miocardio; talora invece l'individuo non si cura bene, continua a strapazzarsi, nel qual caso, dato che egli sia non molto deperito e relativamente giovane, si sviluppa, come ha dimostrato Zielonko (2), l'ipertrofia. Nelle malattie acute non vi è il tempo per l'iperplasia miocardica ed oltre a ciò i processi generativi sono impossibilitati dalla febbre e dalla diminuzione nell'attivo del bilancio, per cui superare un'infezione dipende tutto a mio giudizio dalla forza di riserva cardiaca. Quando insorge lo sdoppiamento vuol dire che tale riserva sta per esaurirsi e perciò sarà massima fondamentale nella cura imporre l'assoluto riposo ed alimentare gl'infermi anche se febbricitanti. Io penso che l'uso degli stimolanti e dei tonici cardiaci, quando ha già fatto capolino lo sdoppiamento è poco utile se non dannoso, volendosi eccitare ciò che non è più eccitabile e portando in uno stato di eretismo l'indi-

(1) De Renzi. Loco citato.
(2) Loco citato.

viduo, dai cui centri nervosi partiranno scariche inani su un organo, che sta per esaurirsi. I calmanti invece troveranno la loro maggiore indicazione, specie se accompagnati ad una provvida ed appropriata alimentazione.

Lo sdoppiamento diastolico deve mettere in guardia anche a convalescenza protratta e tanto più sul finire di una malattia infettiva od inizio della convalescenza. Non si vedono difatti in tali momenti morti repentine (che io attribuisco ad insufficienze acutissime del cuore) in seguito a leggeri sforzi, come il defecare, l'uscire dal letto, od in seguito ad emozioni? Quanto sia precario e senza risorse il potere funzionante cardiaco in tali momenti lo dimostrano inoltre le morti che avvengono in seguito ad insignificanti complicazioni (come un lieve catarro bronchiale nel tifo) in sull'esaurirsi di un'infezione, che aveva fin allora avuto un buon andamento. Basta, dico, un piccolo sovraccarico di lavoro per dare il tracollo in tali condizioni di funzionalità cardiaca, sovraccarico che in condizioni diverse sarebbe stato sopportato senza alcun pericolo. Io penso anche che certe tubercolosi, le quali susseguono il morbillo e la tosse asinina, attecchiscono appunto, perchè il cuore non viene lasciato rifarsi a sufficienza e specie nella stanchezza del ventricolo destro non è difficile pensare come un'alterazione del piccolo circolo favorisca l'attacco del bacillo della tubercolosi od altri germi. Io ho seguito attentamente uno di questi casi, che mi ha appunto portato a tali idee.

Gli sdoppiamenti che si incontrano quasi costantamente nelle clorotiche e tubercolosi meritano anche una parola di dilucidazione. Essi vengono pure assai influenzati dal riposo, il quale anche in queste malattie venne elevato a dignità di trattamento fondamentale. Il comportarsi dello sdoppiamento in tali malati può dare un criterio per dirigere e giudicare della cura.

Tali malati anzi sentono istintivamente il bisogno della posizione orizzontale, come quella che meno è gravosa per il cuore, ed appena si affaticano in modo sproporzionale alle loro forze di riserva cadono in deliquio od arrivano sino al febbricitare (1). Invece con riguardo ed opportune soste possono tali individui non solo rifarsi, ma superare le varie burrasche della vita ed arrivare ad una maggiore longevità che gli individui dotati della più robusta costituzione, troppo fidenti ed abusanti delle loro forze. Qui avviene in parte quanto succede nella polmonite: i più robusti ne vengono con maggior facilità attaccati e considerando l'etiologia dei singoli casi si nota come assai frequente i prodromi della polmonite insorgono in seguito ad un affaticamento eccessivo.

Infine il manifestarsi dello sdoppiamento diastolico con maggior percentuale alla sera e cioè dopo il lavoro è pure una prova indiretta, che il riposo è il miglior antidoto di esso e con ciò dell'insufficienza cardiaca. Riassumendo in corollari il risultato di questo mio lavoro, io credo di poter affermare:

1° La classificazione attualmente vigente degli sdoppiamenti in fisiologici e patologici non è giusta, nè basata su fatti clinici; piuttosto essi devono

(1) Un recente autore, Ott (Berliner klin. Wochenschrift, 1902, n. 6) parla dell'innalzarsi della temperatura nei tubercolosi in seguito a fatiche eccessive. Anche i profani conoscono le febbri così dette da strapazzo.

venire classificati per gradi e cioè in sdoppiamenti diastolici di primo, secondo e terzo grado.

2° Lo sdoppiamento diastolico è sempre un fenomeno patologico, quello di terzo grado è il più grave ed il meno modificabile dal riposo.

3° Lo sdoppiamento diastolico è l'indice dell'insufficienza cardiaca e perciò diventa un buon criterio per giudicare del potere funzionante cardiaco.

4° È necessario scindere rigorosamente la patologia del cuore in quella dei due cuori e ben distinguere lo sdoppiamento diastolico sinistro dal destro.

5° Il riposo è il miglior mezzo per far scomparire gli sdoppiamenti diastolici e combattere così l'insufficienza cardiaca.

Rendo qui vive grazie a S. E. il prof. Baccelli, il quale mi rese possibile lo studio di questo argomento di patologia cardiaca, incoraggiandomi coll'opera e col consiglio. Senza aver la pretesa di aver scritto « l'interessante pagina fisiopatologica, feracissima di corollari diagnostici e terapeutici » di cui egli parla nel suo trattato delle malattie di cuore e dell'aorta (vol. II, pag. 41) a proposito degli sdoppiamenti, mi sarà sufficiente premio alla mia fatica l'aver suscitato l'interesse dei colleghi per questo fenomeno che Stokes chiama uno dei più oscuri segni fisici della patologia cardiaca.

II.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Diretta dal Prof. L. CONCETTI

Ricerche cliniche e sperimentali sopra un caso di meningite cerebro-spinale in un bambino di 40 giorni. Contributo alla biologia del meningococco

per il Dott. P. SORGENTE, Assistente.

(*Continuaz. v. num. prec.*).

Contengono diplococchi dello stesso aspetto di quelli ricavati dalla cultura in brodo stata un mese a 18° C; però l'allungamento dei cocchi, nel piano con cui si guardano è ancora più accentuato, tanto da ricordare molto da vicino il diplo-bacillo di Friedländer.

Si notano scarse catenine composte di 2-3 coppie al massimo.

Col Gram restano colorati fortemente in violetto.

Notevoli differenze mi fu dato di osservare inoltre, facendo degli strisciamenti in agar semplice, e in agar con urina, da una cultura di gelatina per infissione del II diplococco, vecchia di 20 giorni, e poi dalla stessa cultura vecchia di 35 giorni.

Ottenni la prima volta coloniette puntiformi, grigie, nella maggior parte staccate, alcune fuse in basso; la seconda volta una patina uni-

forme, estesa in superficie, esile specialmente in agar e urina, tanto da ricordare la patina dello streptococco, con poche coloniette puntiformi ai margini.

Maggiore invecchiamento. — Culture in brodo di 3 mesi, state due mesi a 37°, e un mese a 15° C.

I Diplococco.

Brodo leggermente torbido con sedimento fioccoso abbondante. Contiene diplococchi nella maggior parte a semi di caffè, abbondanti i cocchi isola i; rare catenine di 3 cocchi, o di 2-3 coppie al massimo; qualche catenina doppia e qualche tetraedro.

Si colorano col Gram.

In agar glicerinato e urina, a becco di clarinetto, dopo 24 ore di termostato, numerose coloniette rotonde, grosse come punte di spillo, confluenti nella parte centrale della patina, isolate nella parte periferica, di colorito gialliccio, intensamente iridescente anche a luce naturale.

In agar semplice coloniette di eguale gra dezza ed aspetto, bene visibili alla periferia della cultura, mentre nella parte centrale sono molto più confluenti delle precedenti, tanto da simulare una patina uniforme.

Così pure si hanno numerosissime coloniette puntiformi, quali isolate, quali confluenti, in uno strisciamento in agar fatto da una cultura in brodo dello stesso diplococco, rimasto ben quattro mesi e mezzo alla temperatura di circa 15° C.

In gelatina a piatto, dopo 48 ore, si hanno colonie uguali a quelle ottenute dal brodo di un mese.

II Diplococco.

Brodo leggermente torbido con fiocchetti depositati in fondo al tubo e qualcuno sospeso nel liquido.

Contiene diplococchi grossi, tozzi, alquanto allungati nel senso del piano con cui si guardano, uniti la maggior parte in catene di 2-4-6 coppie (non di *trenta* e *più* coppie, come nelle culture di un mese).

A prima vista sembrano dei bastoncini tozzi, ricordanti il radiciforme o il carbonchio, specialmente se il preparato è colorato con lo Ziehl.

Col Gram si colorano bene in violetto, e la linea di demarcazione fra i diplococchi costituenti il bastoncino, è evidente come in goccia pendente. Non hanno movimento.

In agar semplice a becco di clarinetto, si ha, dopo 24 ore di termostato, non più coloniette staccate, ma una patina uniforme, estesa in superficie, alquanto spessa, di color gialliccio. Uguale patina si ha in agar e urina.

Piastre di gelatina, Dopo 36-48 ore, colonie rotonde, gialle, con un nucleo più scuro nel centro e contenuto grossolanamente granuloso: le colonie profonde sono egualmente rotonde, a margini lisci, giallo-marrone, e con contenuto più finamente granuloso.

III Diplococco.

Brodo discretamente torbido con deposito fioccoso abbondante. Contiene diplococchi piccoli, e cocchi isolati.

Si colorano col Gram.

In agar glicerinato semplice a becco di clarinetto, dopo 24 ore di termostato, patina uniforme, spessa nella parte inferiore, assottigliantesi gradatamente nella parte superiore, di colore gialletto, iridescente specialmente nella parte sottile.

In agar e urina patina sottile, esile, iridescente, e alla periferia poche coloniette staccate, rotonde, puntiformi.

Cultura in brodo di 4 mesi. Medesimo aspetto della precedente di tre mesi, diplococchi anche più piccoli.

In agar per strisciamento, patina centrale esile, quasi trasparente ed iridescente, e alla periferia catene di coloniette rotonde, della grandezza di piccole capocchie di spillo, fortemente iridescenti.

In gelatina a piatto, sia dalla cultura in brodo di 3 mesi, che di 4 mesi, dopo 36-48 ore, colonie rotonde, splendenti, più o meno grossolanamente granulose, di colorito gialletto le superficiali, più scure le profonde.

IV Diplococco.

Brodo di tre mesi discretamente torbido con abbondante deposito fioccoso. Contiene diplococchi piccoli. cocchi isolati più numerosi che nella cultura di eguale età del III diplococco: qualche tetraedro, qualche piccolo mucchio, rarissime catenine di 3-4 cocchi.

Si colorano col Gram.

Brodo di 4 mesi; stesso aspetto, le stesse forme diplococciche.

In agar a becco di clarinetto patina uniforme eguale a quella ottenuta col diplococco del naso.

In agar e urina, accanto ad una patina d'apparenza uniforme, con puntini rilevati sulla superficie, e di colorito gialletto, alcune coloniette puntiformi alla periferia, iridescenti.

In gelatina a piatto, dopo 48 ore, colonie identiche a quelle ottenute col III diplococco.

c) *Influenza della vita parassitaria. Potere patogeno.* — Furono adoperati conigli e cavie, ed essendo noti i risultati negativi della maggior parte dei precedenti sperimentatori, le prime esperienze furono fatte con notevoli quantità di cultura in brodo, iniettate nel peritoneo di conigli resi anche meno resistenti con fratture di alcuni arti.

Per brevità riporto nelle tavole qui accanto i risultati delle mie esperienze, riserbandomi di illustrare i più interessanti nelle considerazioni che seguono:

Quadro sinottico delle

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
1	Liquido dei ventricoli cerebrali	24 ore a 37°	Colonie grigie puntiformi o come piccole capocchie di spillo, quasi tutte isolate	Dal liquido ventricolare mucchi di diplococchi intra- ed estracellulari, cocchi isolati
2	Id. . . .	15 giorni a 37°	Coloniette grigie, puntiformi come le precedenti	Id. . . . . .
3	Id. . . .	37 giorni a 10°	Coloniette come piccole e grosse capocchie di spillo	Id. . . . . .
4	Id. . . .	Cultura in brodo di 6 giorni proveniente da cultura in agar del liquido ventricolare di 37 giorni a 10°	Patina estesa, spessa, gialla	Diplococchi fusati agli estremi, corte catenine
5	Peritoneo del 4° coniglio	Brodo di 6 giorni proveniente da patina spessa in agar ottenuta dopo passaggi in vita saprofitica da coloniette piccole	Patina spessa, umida, gialla, polposa	Diplococchi alquanto appiattiti agli estremi, corte catenine
6	Sangue del cuore del 5° coniglio	Brodo di 4 giorni da patine spesse in agar ottenute dopo parecchi passaggi da colonie puntiformi	Patina spessa, polposa, umida	Diplococchi tozzi, corte catenine, tetraedri
7	Liquido ventricolare originale	Brodo di 8 giorni da patina spessa ottenuta dopo molti passaggi dalla cultura in brodo originale del liquido ventricolare	Patina uniforme, spessa . .	Diplococchi piccoli, cocchi isolati, scarse catenine
8	Sangue del cuore del 7° coniglio	*a*) Brodo di 48 ore innestato con sangue del cuore	Patina esile e coloniette puntiformi	Diplococchi piccoli . . . .
		b) Brodo di 48 ore da patine spesse ottenute dopo parecchi passaggi	Patina spessa, polposa . .	Id. . . . . .

NB. Prima di procedere all'inoculazione negli animali, si ebbe sempre cura di fare piastre in gelatina ed in agar, per

sperienze fatte.

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
Coniglio paralizzato nel treno inferiore, di gm. 1580	Di liquido ventricolare cmc. 10	Morto dopo 30 ore; setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram, leggermente schiacciati, alcuni circondati da un alone a mo' di capsula.
Coniglio sano . . gm. 1300	Di liquido ventricolare cmc. 6	Morto dopo 24 ore; nel peritoneo liquido citrino, setticoemia diplococcica. Diplococchi come sopra; in agar coloniette rotondeggianti come grosse capocchie di spillo.
Coniglio sano . . gm. 530	Di liquido ventricolare cmc. 4	Morto dopo 9 giorni; liquido verdognolo nel peritoneo, setticoemia diplococcica. Diplococchi come sopra; in agar colonie prima grosse poi piccole come capocchie di spillo nei passaggi successivi.
Coniglio con due arti fratturati gm. 720	Cultura brodo cmc. 6	Morto dopo 6 giorni; organi anemici, setticoemia diplococcica. Diminuito di peso gm. 140; diplococchi più piccoli dei precedenti; alone meno chiaro all'intorno. In agar colonie rotonde piuttosto grosse divenute nei passaggi successivi quasi puntiformi.
Coniglio con due arti fratturati gm. 750	Brodo cmc. 7	Morto dopo 6 giorni; diminuzione di peso 140 gm., leggera peritonite, setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza, pallido alone all'intorno a contorni poco netti. In agar coloniette puntiformi in parte confluenti.
Coniglio sano . . gm. 900	Brodo cmc. 13	Ascesso sottocutaneo da diplococchi in 8ª giornata. Morto in 25ª giornata, diminuzione di peso gm. 170; nodulo caseoso da diplococchi nel peritoneo, pus da diplococchi in vescica, setticoemia diplococcica. Tutti i diplococchi diedero in agar coloniette grandi come capocchie di spillo; i diplococchi coltivati dal sangue del cuore sono circondati da un pallido alone chiaro e ricordano per la forma il diplococco di Fränkel.
Coniglio con due arti fratturati gm. 1130	Brodo cmc. 10	Morto dopo 12 giorni; diminuzione di peso gm. 200. Ascesso sottocutaneo con pus cremoso da diplococchi; nei focolai di frattura pus da diplococchi, setticoemia diplococcica. Tutti i diplococchi diedero in agar uguali patine esili con coloniette ai margini. Sono diplococchi piccoli resistenti al Gram.
Coniglio sano *a*) gm. 1020	Brodo cmc. 4	Morto dopo 12 ore; peritonite siero-emorragica; setticoemia diplococcica.
Coniglio sano *b*) gm. 1050	Brodo cmc. 4	Morto dopo 3 giorni; diminuzione di peso 160 gm.; leggera peritonite, setticoemia diplococcica. Diplococchi piccoli resistenti al Gram; in agar patine esili e coloniette ai margini.

ssicurarsi della purezza della cultura.

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
9	Sangue del cuore del 7° coniglio	*a*) Brodo di 48 ore innestato con sangue del cuore	Coloniette puntiformi e patine esili	Diplococchi piccoli . . . .
		b) Brodo di 48 ore da patine spesse ottenute come sopra	Patine spesse, umide, polpose	Id. . . . . . .
10	Peritoneo del 9° coniglio	Cultura brodo di 48 ore . . .	Patine esili e poche coloniette puntiformi	Diplococchi di media grandezza e cocchi isolati
	Sangue del cuore del 9° coniglio	Brodo di 48 ore.	Id.	Id. . . . . .
	Liquido ventricolare	Brodo di 4 giorni proveniente da molti passaggi in brodo e agar per circa 2 mesi e mezzo	Patina alquanto spessa con poche colonie rotonde	Diplococchi piuttosto grossi, cocchi isolati
11	Puntura lombare .	Brodo di 40 giorni (20 giorni a 37°, 20 giorni a 15°-20°)	Colonie puntiformi isolate e fuse insieme	Diplococchi a semi di caffè, cocchi isolati, catenine, tetraedri
12	Sangue del cuore dell'11° coniglio	Bro o di 24 ore.	Colonie puntiformi fuse in gran parte	Diplococchi di media grandezza, poche corte catenine
13	Sangue del cuore del 12° coniglio	Brodo di 24 ore.	Patina esile e coloniette ai margini	Id. . . . . .
14	Cavità del naso . .	Brodo di 86 giorni.	Patina alquanto spessa, gialletta	Diplococchi, qualche catenina, cocchi isolati
15	Id. . . .	Brodo di 48 ore da patina su patate di 86 giorni	Patina alquanto spessa con rare coloniette ai margini	Diplococchi tetraedri, cocchi isolati
16	Id. . . .	Brodo originale di 3 mesi. . .	Patina poco spessa con poche coloniette ai margini	Diplococchi piccoli, cocchi isolati

...nimali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
...oniglio sano *a*) gm. 980	Brodo cmc. 2	Morto dopo 12 ore; peritonite siero-emorragica; setticoemia diplococcica.
...oniglio sano *b*) gm. 950	Brodo cmc. 2	Morto dopo 3 giorni; nel peritoneo liquido sieroso leggermente emorragico; setticoemia diplococcica. Diplococchi e cultura come sopra.
...avia *a*) . . . gm. 300	Brodo cmc. 2	Morta dopo 12 ore; peritonite fibrino-emorragica; setticoemia diplococcica.
... cavie *b*) . . gm. 250	Brodo cmc. 1-5 per ciascuna	Morte dopo 10 ore; peritonite fibrino-emorragica; setticoemia diplococcica.
... cavie *c*) . . gm. 260	Brodo cmc. 2 per ciascuna	Sopravissute entrambe. Diplococchi piccoli resistenti al Gram. Coloniette puntiformi più o meno confluenti negli agar a becco di clarinetto dal sangue delle 3 cavie morte.
...oniglio. . . . gm. 680	Brodo cmc. 6	Morto dopo 5 giorni, con peso diminuito di 120 gm. Ascesso sottocutaneo da diplococchi; liquido sieroso nel peritoneo, pus in vescica da diplococchi, setticoemia diplococcica. In agar, da tutti i diplococchi, coloniette iridescenti, alcune confluenti.
...oniglio. . . . gm. 660	Brodo cmc. 4	Morto dopo 3 giorni; peritonite sierosa-emorragica, setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram come tutti gli altri precedenti. In agar coloniette di margini di patine esilissime.
...oniglio. . . . gm. 750	Brodo cmc. 2	Morto dopo 12 ore; id. id.
...oniglio. . . . gm. 580	Brodo cmc. 4	Morto dopo 48 ore; peritonite sierosa-emorragica, setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram, non rare corte catenine. In agar patine esili e coloniette puntiformi o come capocchie di spillo ai margini.
...oniglio. . . . gm. 850	Brodo cmc. 4	Morto dopo 24 ore circa; poco liquido sieroso-emorragico nel peritoneo, setticoemia diplococcica. Diplococchi resistenti al Gram; pochi mucchi, qualche catenina. In agar coloniette puntiformi in gran parte confluenti.
...oniglio. . . . gm. 1400	Brodo cmc. 2-5	Morto dopo 16 giorni, con peso diminuito di 280 gm.; in 8ª giornata gli furono fratturati due arti. Noduli di pus cremoso da diplococchi nel peritoneo; pus da diplococchi in corrispondenza delle fratture; setticoemia diplococcica. Tutti questi diplococchi diedero in agar le medesime coloniette puntiformi nelle prime 24 ore; come capocchie di spillo nei giorni successivi.

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cul inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
17	Cavità del naso .	Cultura in brodo di 24 ore proveniente da un'altra di 100 giorni	Patina uniforme e coloniette come capocchie di spillo scarse	Diplococchi piccoli, scarsi cocchi isolati, qualche catenina
18	Id. . . .	Id.	Id.	Id. . . . . . .
19	Cavità dell'orecchio	Cultura in brodo di 86 giorni .	Patina esile con coloniette puntiformi	Diplococchi di media grandezza, tetraedri, scarsi cocchi isolati.
20	Id. . . .	Cultura in brodo di 24 ore da quella di 86 giorni	Patina esile con coloniette alla periferia	Id. . . . . . .
	d) Influenza del liquido cefalo-rachideo (1)			
21	Cavità del naso .	Brodo di 3 giorni da un altro di 4 mesi	Patina spessa con scarse coloniette alla periferia	Diplococchi piccoli e cocchi isolati
		Cultura di 3 giorni in liquido cefalo-rachideo dallo stesso brodo di 4 mesi	Id.	Diplococchi piccoli e scarsi cocchi
22	Id. . . .	Brodo di 10 giorni da un altro di 106 giorni	Patina spessa con poche coloniette puntiformi	Diplococchi ammucchiati. .
		Cultura di 10 giorni di liquido cefalo-rachideo innestato con lo stesso brodo di 106 giorni	Patina nastriforme con coloniette puntiformi	Diplococchi molto aggruppati
23	Id. . . .	Brodo di 10 giorni da un altro di 120 giorni	Patina spessa e coloniette fuse insieme	Diplococchi ammucchiati, cocchi isolati
		Cultura di 10 giorni in liquido cefalo-rachideo innestato con lo stesso brodo di 120 giorni	Id.	Diplococchi piccoli molto aggruppati, cocchi isolati

(1) Fu estratto con la puntura lombare da due bambini idrocefalici e all'esame chimico si ebbe: per uno: aspetto limpido, liquido lo stesso reperto, con albumina 0,20 °/₀₀, e tracce di sostanze riducenti azotate.

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
Coniglio . . . . gm. 890	Brodo cmc. 4	Morto dopo 22 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi piccoli resistenti al Gram, qualche catenina. In agar a becco di clarinetto, coloniette quasi puntiformi confluenti.
Coniglio . . . . gm. 1300	Brodo cmc. 2	Id.
Coniglio . . . . gm. 900	Brodo cmc. 4	Morto dopo 36 ore; liquido sieroso-emorragico nel peritoneo, setticoemia diplococcica. In agar patine esili e coloniette quasi puntiformi ai margini.
Coniglio . . . . gm. 1050	Brodo cmc. 2	Morto dopo 12 ore. Id.
Coniglio . . . . gm. 1230 Coniglio . . . . gm. 1260	Brodo cmc. 2	Morti dopo 18 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi alquanto appuntiti agli estremi, resistenti al Gram. In agar coloniette puntiformi confluenti.
Coniglio . . . . gm. 1260 Coniglio . . . . gm. 1290	Liquido cefalo-rachideo cmc. 2	Sopravvissuti.
Cavia . . . . . gm. 610	Brodo cmc. 2	Morta dopo 40 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Numerose coloniette puntiformi ai margini di patine esilissime in agar a becco di clarinetto.
Cavia . . . . . gm. 600	Liquido cefalo-rachideo cmc. 2	Morta dopo 24 ore. Id.
2 cavie . . . . gm. 260	Brodo cmc. 1 per ciascuna	Sopravvissute.
2 cavie . . . . gm. 275	Liquido cefalo-rachideo per ciascuna cmc. 1	Morte, una dopo 20 ore, l'altra dopo 40 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica.

ensità 1007, reazione debolmente alcalina, albumina 0,15 ‰, peptoni e albumose, zuccaro, sostanze riducenti assenti. Per l'altro

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
24	Sangue del cuore di cavia del 10° esperimento (liquido dei ventricoli cerebrali)	Brodo di 36 ore.	Patina esile e coloniette. .	Diplococchi di media grandezza, cocchi isolati
	Id. . . .	Id.	Id.	Id. . . . .
25	Id. . . .	Cultura in liquido cefalo-rachideo di 36 ore	Patina esile, trasparente, iridescente	Diplococchi piccoli piuttosto ammucchiati, alquanto appiattiti agli estremi
	Id. . . .	Id.	Id.	Id. . . . .
26	Id . . .	Brodo di 10 giorni.	Patina esile, grigia, iridescente	Diplococchi piccoli, catenine, cocchi isolati
	Id. . . .	Id.	Id.	Id. . . . .
27	Id. . . .	Cultura in liquido cefalo-rachideo per 10 giorni	Id.	Diplococchi piccoli, mucchi, cocchi isolati
	Id. . . .	Id.	Id.	Id. . . . .
28	Id. . . .	Brodo di 1 mese	Patina uniforme esile con poche coloniette rotondeggianti	Diplococchi piuttosto grossi, pochi mucchi, scarsi cocchi isolati
	Id. . . .	Id.	Id.	Id. . . . . . .
29	Sangue del cuore di cavia del 10° esperimento (liquido dei ventricoli cerebrali, II diplococco)	Cultura di 1 mese in liquido cefalo-rachideo	Patina esilissima e coloniette puntiformi	Diplococchi piccoli piuttosto ammassati, cocchi isolati

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
2 cavie . . . . gm. 450	Brodo cmc. 1	Sopravvissute.
Coniglio . . . . gm. 750	Brodo cmc. 1	Morto dopo 12 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica; grossi diplococchi resistenti al Gram. In agar coloniette puntiformi alquanto confluenti.
Coniglio . . . . gm. 750	cmc. 1,5	Sopravvissuto.
2 cavie . . . . gm. 420	Per ciascuna cmc. 1	Morte dopo 36 ore; peritonite fibrino-purulenta ed emorragica; setticoemia diplococcica; diplococchi alquanto appuntiti agli estremi resistenti al Gram. In agar coloniette puntiformi accanto a patine esili.
2 conigli . . . gm. 650	Per ciascuno cmc. 1	Morti dopo 12 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi e culture come sopra.
2 cavie . . . . gm. 250	Per ciascuna cmc. 1	Sopravvissute.
2 conigli . . . gm. 640	Per ciascuno cmc. 1	Sopravvissuti.
2 cavie . . . . gm. 260	Per ciascuna cmc. 1	1 sopravvissuta, l'altra morta dopo 12 ore per peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi piccoli resistenti al Gram. Culture come sopra.
2 conigli . . . gm. 830	Per ciascuno cmc. 1	Morti dopo 20 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza, qualche corta catenina. Culture come sopra.
1 cavia . . . . gm. 490	cmc. 1	Sopravvissute.
1 cavia . . . . gm. 390	cmc. 1	
2 conigli . . . gm. 820	Per ciascuno cmc. 1	Sopravvissuti tutti.
1 cavia . . . . gm. 480		
1 cavia . . . . gm. 430		

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
30	Sangue del cuore di cavia del 10° esperimento (liquido dei ventricoli cerebrali, II diplococco)	Brodo di 40 ore dal liquido cefalo-rachideo di un mese	Patina piuttosto esile, gialletta	Diplococchi, cocchi isolati .
31	Sangue del cuore coniglio dell'esperienza 13ª (puntura lombare) (1° diplococco)	Brodo di 23 giorni.	Patina esile, grigia. . . .	Diplococchi di media grandezza, cocchi isolati
	Id. . . .	Cultura in liquido cefalo-rachideo per 23 giorni	Coloniette puntiformi, la maggior parte fuse	Diplococchi più piccoli e più raggruppati, cocchi isolati
32	Puntura lombare (1° diplococco)	Brodo di 48 ore dal liquido cefalo-rachideo di 23 giorni	Patina uniforme piuttosto spessa, e coloniette ai margini	Diplococchi piuttosto piccoli, cocchi isolati
33	Id. . . .	Brodo di 48 ore dal liquido cefalo-rachideo di 56 giorni	Patina uniforme, spessa, gialletta	Piccoli diplococchi in mucchi, scarse catenine
	Id. . . .	Id.	Id.	Id. . . . . .

nimali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
coniglio . . . gm. 670 coniglio . . . gm. 660 cavie . . . . gm. 400	Per ciascuno cmc. 1	Morti tutti dopo 20 ore. Peritonite siero-emorragica, setticoemia diplococcica: Diplococchi piuttosto piccoli, rare catenine corte; in agar a becco di clarinetto solite patine esili con numerose coloniette puntiformi.
coniglio . . . gm. 1150 coniglio . . . gm. 1200 cavie . . . . gm. 340	Per ciascuno cmc. 1	Morti dopo 12 ore i 2 conigli e 1 delle cavie con peritonite siero-emorragica e setticoemia diplococcica. Sopravvissuta l'altra cavia dopo due giorni di abbattimento. Diplococchi resistenti al Gram e culture come sopra.
coniglio . . . gm. 980 coniglio . . . gm. 960 cavie . . . . gm. 340	Per ciascuno cmc. 1	Sopravvissuti tutti.
coniglio . . . gm. 1120 coniglio . . . gm. 1080	Per ciascuno cmc. 1	I conigli morirono dopo 20 ore con peritonite siero-emorragica e setticoemia diplococcica. Diplococchi e culture come sopra.
cavia . . . . gm. 380 cavia . . . . gm. 360	Id.	Le cavie sopravvissero entrambe.
conigli . . . gm. 1020 cavie . . . . gm. 430	Per ciascuno cmc. 1	Sopravvissero tutti.
coniglio . . . gm. 1020	cmc. 2	Morto dopo sei giorni con un peso di gm. 160 di meno: scarso liquido leggermente emorragico nel peritoneo; setticoemia diplococcica.
coniglio . . . gm. 980	Id.	Morto dopo sette giorni con un peso di gm. 180 di meno, idem, idem.
cavia . . . . gm. 430 cavia . . . . gm. 360	Id. Id.	Morte entrambe dopo 20 ore; peritonite siero-emorragica, setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza resistenti al Gram; in agar coloniette puntiformi accanto a patine esili.

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
34	Puntura lombare (1° diplococco)	Brodo di 48 ore da patina spessa in agar, proveniente da passaggi fatti dalla cultura in agar dal liquido cefalo-rachideo di 50 giorni	Patina spessa, polposa . .	Diplococchi di media grandezza
35	Sangue del cuore di cavia della 33ª esperienza (Puntura lombare) (1° diplococco)	Brodo di 24 ore.	Patina esile, grigia, con poche coloniette puntiformi	Diplococchi di media grandezza
36	Naso (III diplococco)	Cultura di 3 mesi in liquido cefalo-rachideo innestato con una cultura in brodo di 3 mesi ancora virulenta	Coloniette rotonde, nella maggior parte isolate, puntiformi o grosse come piccole capocchie di spillo, quasi uguali a quelle ottenute direttamente dal liquido cefalo-rachideo (V. figure 1, 2, 5).	Diplococchi piccoli, pochi cocchi isolati, scarsi mucchi (V. fig. 12).
37	Id. . . .	Brodo di 6 mesi (la stessa cultura con la quale era stato innestato il precedente liquido cefalo-rachideo, invecchiata di altri 3 mesi)	Patina uniforme, poco spessa, gialletta	Diplococchi piccoli e cocchi isolati
38	Id. . . .	Brodo di 24 ore dalla cultura in liquido cefalo-rachideo di 3 mesi	Patina uniforme, alquanto spessa, gialletta	Diplococchi piccoli e scarsi cocchi isolati

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
coniglio . . . gm. 1030	cmc. 1	Sopravvissuto.
cavia . . . . gm. 410	cmc. 1	Sopravvissuta.
coniglio . . . gm. 1060	cmc. 2	Morto dopo 48 ore } Peritonite siero-emorragica, setticoemia diplococcica. Diplococchi e culture come sopra.
cavia . . . . gm. 430	cmc. 2	Morta dopo 24 ore }
coniglio . . . gm. 1120	Per ciascuno cmc. 1	I conigli morirono dopo 24 ore, 1 cavia dopo 18 ore con peritonite siero-emorragica e setticoemia diplococcica. L'altra cavia stette abbattuta un giorno, poi si riebbe e sopravvisse. Diplococchi e culture come sopra.
coniglio . . . gm. 1100		
cavia . . . . gm. 435		
cavia . . . . gm. 410		
coniglio . . . gm. 1150	cmc. 1	Sopravvissuti tutti.
coniglio . . . gm. 1180	cmc. 2	
cavia . . . . gm. 420	cmc. 1	
cavia . . . . gm. 480	cmc. 2	
coniglio . . . gm. 1020	cmc. 1	Sopravvissuto.
coniglio . . . gm. 1050	cmc. 2	Morto dopo 24 ore; peritonite emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza resistenti al Gram. Coloniette puntiformi e patine esili in agar.
cavia . . . . gm. 300	cmc. 1	Sopravvissuta.
cavia . . . . gm. 390	cmc. 2	Morta dopo 24 ore; liquido citrino nel peritoneo, setticoemia diplococcica. Diplococchi e culture come sopra.
coniglio . . . gm. 1020	cmc. 1	Sopravvissuto.
coniglio . . . gm. 1035	cmc. 1,5	Sopravvissuto.
cavia . . . . gm. 320	cmc. 1	Sopravvissuta.
cavia . . . . gm. 340	cmc. 1,5	Abbattuta per 24 ore, poi stette bene e sopravvisse.

N. progressivo	Provenienza originaria e prossima del diplococco	Età della cultura inoculata nel peritoneo	Aspetto della cultura in agar a becco di flauto	Preparati microscopici dalla cultura in brodo
39	Naso (III diplococco)	Brodo di 48 ore, innestato con patina in agar, proveniente da 2 passaggi in agar del liquido cefalo-rachideo di 3 mesi	Patina uniforme, spessa, con qualche grossa colonia rotonda isolata sui margini	Diplococchi di media grandezza e cocchi isolati
40	Sangue del cuore di coniglio del 39° esperimento (Naso)	Brodo di 24 ore.	Numerose coloniette puntiformi isolate che, dopo 24 ore, ingrandendo, confluirono in gran parte	Diplococchi piuttosto piccoli, poche catenine, scars mucchi

Animali inoculati e loro peso	Quantità di cultura in brodo	Risultato — Reperto necroscopico — Note
Coniglio. . . . gm. 1040	cmc. 1	Sopravvissuto.
Coniglio. . . . gm. 1100	cmc. 2	Morto dopo 20 ore; peritonite sierosa leggermente emorragica; setticoemia diplococcica.
Cavia. . . . . gm. 400	cmc. 1	Sopravvissuta.
Cavia. . . . . gm. 380	cmc. 2	Morta dopo 20 ore; peritonite sieroso-emorragica; setticoemia diplococcica. Diplococchi di media grandezza resistenti al Gram. In agar a becco di flauto numerose coloniette quasi puntiformi ai margini di patine esili, giallo-grigie.
Coniglio. . . . gm. 1080	cmc. 0,5	Morto in 6ª giornata con peso di 135 gm. meno; peritoneo roseo, poco pus in vescica, setticoemia diplococcica.
Coniglio. . . . gm. 1060	cmc. 1	Morto dopo 30 ore; peritonite sierosa-emorragica; setticoemia diplococcica.
Cavia. . . . . gm. 350	cmc. 0,5	Morta dopo 18 ore; id.
Cavia. . . . . gm. 420	cmc. 1	Morta dopo 12 ore; id

(*Continua*).

III.

LABORATORIO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. A. BIGNAMI

Sulla questione della presenza di fibre efferenti nelle radici posteriori

per il dottor VITTORIO SCAFFIDI.

Accenno brevemente ai lavori più importanti che da 20 anni, ma specie in questo ultimo decennio, sono stati eseguiti sull'argomento. Essi si possono distinguere in tre gruppi, a seconda che sono stati eseguiti con tre metodi differenti: embriologico, fisiologico e degenerativo.

Il primo a notare fibre efferenti nelle radici posteriori pare sia stato il Freud (1); egli osservò nell'embrione del Petromyzon delle fibre che passano per le radici posteriori, senza prendere connessione col ganglio intervertebrale. Del fatto non diede spiegazione alcuna e non determinò la destinazione, nè la natura di esse fibre.

L'Ònodi (2) ammise che solo eccezionalmente si notano tali fibre efferenti nelle radici posteriori.

Dopo l'Ònodi, il quale studiò lo sviluppo del simpatico in molti vertebrati, gli anatomici in genere si sono riferiti sempre alle conclusioni del suo lavoro.

Anche in seguito poi con i perfezionamenti introdotti nella tecnica istologica, osservazioni simili furono fatte da altri.

Retzius (3) e prima ancora di lui il Nansen (4) osservarono nella Mixina glutinosa, fibre simili a quelle notate dal Freud e le ricerche eseguite col bleu di metilene, colore che si fissa preferibilmente sulle ramificazioni nervose, danno maggior garenzia di esattezza.

Però, poco prima, il Cajal (5), in un embrione di pollo di 5 giorni di incubazione, impregnato col cromato di argento, secondo il metodo di Golgi, aveva osservato che dalle radici posteriori alcune fibre si portavano, senza mandare collaterali, alla base delle corna anteriori; e il Lenhossèk (6), nello stesso anno, non solo confermò l'osservazione del Cajal, ma descrisse alcune cellule nervose poste alla base delle corna anteriori, dalle quali avrebbero origine le fibre efferenti già notate. Cajal (7) subito dopo confermò l'osservazione del Lenhossèk, e Van Gehuchten (8) tre anni appresso mise in evidenza tali fibre negli embrioni di pollo di 11 giorni d'incubazione.

A nessuno dei citati istologi fu possibile impregnare fibre efferenti nelle radici posteriori di embrioni di pollo più sviluppati, e tanto meno di embrioni di mammiferi; solo il Retzius afferma di averle osservate già da tempo nel midollo spinale dell'embrione di gatto.

Dai lavori fin qui citati pare quindi assodata la presenza di fibre efferenti nelle radici posteriori, giacchè tutti sono d'accordo nell'ammettere la presenza di esse almeno negli embrioni di vertebrati inferiori.

Ma vediamo a quali conclusioni portano i lavori dei fisiologi.

Lo studio delle fibre efferenti nelle radici posteriori si può dire sia stato iniziato da Stricker (9). Egli, studiando il fatto, osservato da Ostrumoff, e indipendentemente da questi anche da lui stesso, che, eccitando lo sciatico, subito dopo la recisione, si hanno fenomeni di vasodilatazione, operò così: ad un cane recise il midollo spinale all'altezza della ultima costola, aprì lo speco vertebrale e mise a nudo le radici anteriori e posteriori che danno origine allo sciatico; quindi applicò separatamente sul moncone periferico di ciascuna radice uno stimolo meccanico e osservò manifesti fenomeni di vasodilatazione nella zampa e nell'arto posteriore del lato corrispondente.

Egli concluse ammettendo la presenza di fibre motorie nelle radici posteriori.

Dastre e Morat (10) in seguito si proposero di determinare per quali radici passano le fibre vasodilatatrici, provenienti al simpatico per mezzo dei rami comunicanti spinali. Eccitarono nel cane la 2ª, 3ª, 4ª e 5ª radice anteriore toracica e ottennero gli stessi effetti di vasodilatazione ottenuti per l'eccitamento del cordone simpatico e dei rami comunicanti corrispondenti ad esse radici. L'eccitamento del moncone periferico delle radici posteriori recise non diede alcun effetto.

Risultati identici ottenne il Morat (11) eccitando i rami comunicanti che vanno ai nervi erigentes di Eckardt e le radici anteriori corrispondenti: cioè la 1ª e 2ª sacrale. Anche in tal caso difatti l'eccitamento delle radici posteriori non diede alcun fenomeno di vasodilatazione nei corpi cavernosi. Egli concluse che le fibre vasodilatatrici passano tutte per le radici anteriori e non costituiscono una eccezione alla teoria del Magendie, come da altri si era affermato.

Però due anni dopo lo stesso Morat (12), in seguito ad un lavoro di Gärtner (13), il quale aveva notato fibre efferenti vasodilatatrici nelle radici posteriori del cane, specie della 6ª e 7ª lombare, ritornò sull'argomento, e con esperienze opportune, praticate sui cani e sui gatti, confermò il fenomeno della vasodilatazione, in seguito all'eccitamento della più grossa radice posteriore lombare del cane, e osservò anche alcuni movimenti, che interpretò come fenomeni di pseudo-motilità o motilità secondaria. Egli però concluse ammettendo che queste fibre, benchè motorie, avessero il loro centro trofico nel ganglio intervertebrale.

Werziloff (14) stimolando elettricamente e meccanicamente le radici posteriori di 26 animali curarizzati o cloroformizzati, a seconda della specie, notò fenomeni di vasodilatazione e aumento di temperatura nell'arto corrispondente alle radici stimolate.

Recentemente lo stesso autore (15) riprese a studiare l'argomento e, sperimentando sui cani, venne alle stesse conclusioni, alle quali era arrivato nel lavoro precedente.

Egli ammette fibre vasomotorie nelle radici posteriori. Allo scopo di determinare il centro trofico di queste fibre, eccitò il ganglio intervertebrale due settimane dopo la recisione delle radici posteriori, ma ottenne sempre effetti negativi.

E. Steinach (16) sperimentò sulla rana ed osservò che le radici posteriori, recise ed eccitate, provocavano movimenti dell'esofago, dell'intestino, dello stomaco e della vescica.

Egli dà dell'innervazione viscerale il seguente specchietto:

Esofago		Vago; 2^a e 3ª radice posteriore
Stomaco		Vago; 3^a, 4^a (5^a) Idem
Intestino tenue	porz. superiore	Vago; 4^a e 5^a Idem
	porz. inferiore	Vago; 5^a e 6ª Idem
Retto		6^a e 7ª radice posteriore
		6^a e 7ª radice anteriore

Le conclusioni di Steinach appaiono in vero eccessive, giacchè porterebbero ad ammettere che quasi tutte le fibre motorie per i visceri passano per le radici posteriori.

Horton-Smith (17) però, rifece le esperienze di Steinach sopra rane inglesi, delle specie temporaria ed esculenta, e su rane ungheresi, che dallo stesso Steinach gli furono spedite. Egli venne a conclusioni diametralmente opposte a quelle cui era arrivato lo Steinach, e mai, su 150 rane sacrificate, ottenne movimenti intestinali per l'eccitamento delle radici posteriori.

Portando l'eccitazione sulla 6^a, 7^a, 8^a, 9^a radice posteriore, solo 30 volte ottenne movimenti di vari muscoli: 13 volte del semimembranoso; 6 del flessore delle dita; 3 volte del gastrocnemio; 3 del piccolo retto int.; 2 del retto femorale anteriore; 2 dell'estensore delle dita e 1 volta dei muscoli obliqui dell'addome.

Horton-Smith dà dell' innervazione viscerale il seguente quadro:

Esofago		Vago
Stomaco		Vago
Intestino tenue		Vago
Intestino crasso	ascendente	Vago
	discendente	9^a radice anteriore
Retto		9^a e 10^a radice anteriore
Vescica		7^a, 9^a e 10^a Idem (talvolta solo la 7^a e la 9^a)
Sfintere dell'ano		9^a e 10ª radice anteriore

Come si vede, le conclusioni di Horton-Smith non possono essere più discordanti da quelle di Steinach, giacchè egli nega completamente alle radici posteriori qualsiasi importanza nell'innervazione motoria intestinale, e nega così anche la presenza in esse radici di fibre efferenti, tranne le poche e rare fibre che darebbero luogo a movimenti muscolari limitati. Spiega poi i movimenti intestinali osservati da Steinach, durante l'eccitamento delle radici posteriori, come dovuti a peristalsi spontanea.

Steinach (18) ritornò sull'argomento con una nuova serie di esperienze, che lo condussero a conclusioni identiche alle sue precedenti.

Di nuovo negò qualsiasi partecipazione del vago all'innervazione del tenue e del crasso e confermò la presenza di una quantità rilevante di fibre efferenti motorie, destinate al simpatico, nelle radici posteriori. Egli inoltre osservò istologicamente molte radici posteriori e non ritrovò mai elementi del simpatico; ne dedusse quindi che i visceri ricevono la loro innervazione motoria da fibre spinali delle radici posteriori.

Quasi contemporaneamente il Wana (19), nel laboratorio di Steinach, rifece l'esperienze di Horton-Smith e su 1229 radici posteriori recise ed eccitate, solo 7 volte ottenne movimenti muscolari limitatissimi, 3 volte solamente fibrillari. Egli crede che questi movimenti siano dovuti a fibre, che dalle radici anteriori, appena uscite dal midollo spinale, penetrano nelle radici posteriori e si portano ai muscoli.

Le conclusioni quindi che si possono trarre dalle esperienze eseguite col metodo fisiologico non sono omogenee. Da un canto, in animali superiori, cioè nel cane e nel gatto, Morat e Dastre dapprima negano le fibre efferenti nelle radici posteriori, già ammesse da Stricher, mentre anche il Gärtner le ammette; poi lo stesso Morat in un'altra serie d'esperienze ammette delle fibre, le quali sarebbero efferenti solo per il meccanismo col quale rispondono allo stimolo, ma le cellule da cui originano, non sarebbero poste nel midollo spinale, bensì nel ganglio intervertebrale; quindi quelle ammesse dal Morat non sarebbero fibre efferenti di origine midollare, e per conseguenza non sarebbero rilevabili, se si volesse procedere alla loro dimostrazione col metodo degenerativo, facendo l'esperienza di Waller.

D'altro canto la gran disparità che si osserva nelle conclusioni, alle quali arrivarono Horton-Smith e Steinach, lascia la questione assolutamente insoluta.

Difatti, sembra possibile ammettere che in alcuni animali si trovino fibre efferenti nelle radici posteriori, fibre che in altri animali, più o meno evoluti, non si trovano; ma le esperienze di Horton-Smith e di Steinach e di Wana furono compiute su animali della stessa specie e la disparità di conclusioni è assai rilevante. E per quel che riguarda i movimenti muscolari osservati da Horton-Smith, può sembrare sufficiente l'ipotesi fatta dal Wana, e si può anche pensare a movimenti accidentali, dato lo scarso numero di volte in cui si sono osservati; ma a spiegare le osservazioni costanti di Steinach si può ritenere esauriente l'obbiezione mossagli da Horton-Smith?

Maggiore uniformità di risultati non si nota neanche fra coloro che si sono occupati della questione, adoperando il metodo degenerativo. Fu primo il Waller (20) ad osservare che recidendo le radici posteriori, fra il ganglio intervertebrale ed il midollo spinale, si otteneva la completa degenerazione del moncone centrale, mentre il moncone periferico rimaneva integro, e il fenomeno opposto si aveva in seguito alla recisione delle radici anteriori.

Egli ne concluse che le fibre delle radici posteriori hanno il loro centro trofico nel ganglio intervertebrale, e quelle delle radici anteriori nel midollo spinale. In seguito, la esperienza di Waller fu confermata da Claude Bernard (21), da Kahler (22) e molti altri. Però il Vejas (23), nel 1883, notò nel gatto fibre degenerate nel moncone periferico di alcune radici posteriori, recise fra il ganglio ed il midollo spinale. Si iniziò così una nuova serie di ricerche. Dopo Vejas, Max Joseph (24) sperimentò sulle radici posteriori nel segmento cervicale del midollo spinale del coniglio, e anch'egli ammise fibre efferenti nelle radici posteriori, giacchè osservò fibre degenerate nel moncone periferico delle radici posteriori recise.

Due anni dopo ritornò sull'argomento in collaborazione con il Gad (25) ed anche allora ottenne risultati identici ai primi.

Pareva che, dopo queste ricerche, la legge di Waller dovesse esser modificata; ma altri lavori seguirono quelli di Vejas e di Joseph.

Gabri, (26) per controllare le ricerche eseguite da Joseph sulle radici posteriori del coniglio e le osservazioni fatte da Cajal, Lenhossèk e Van Gehuchten sulla presenza di fibre efferenti nelle radici posteriori del midollo spinale dell'embrione di pollo, istituì due serie di esperienze.

Egli, ad alcuni cani cercò di distruggere con uno spillo le cellule poste alla base delle corna anteriori, e dopo alquanti giorni, ne esaminò le radici posteriori. Negli animali così operati non gli fu possibile rintracciare, nelle radici posteriori corrispondenti all'altezza alla quale aveva tentato di distruggere la sostanza grigia, alcuna fibra degenerata

Questa esperienza non può ritenersi esauriente; però egli praticò anche una altra serie di esperienze, aggredendo direttamente e recidendo, in parecchi cani, le radici posteriori del segmento lombare. Ne esaminò poi i monconi recisi e non potè osservare alcuna fibra a decorso centrifugo, in nessuna delle radici esaminate.

Il Gabri quindi ritornò a sostenere l'esattezza della teoria di Waller e, senza darne le ragioni, dichiarò erronee le ricerche di Joseph.

Il Tarulli (27) però recise le radici posteriori del cane e ne ammise le fibre efferenti nel segmento lombare.

E così anche fra coloro che lavorarono col metodo degenerativo, la diversità di osservazioni non potrebbe essere più evidente.

Ma non basta.

Sherrington (28) in una scimmia e in quattro gatti, praticò la recisione delle radici posteriori nel segmento lombo-sacrale, e mai potè osservare fibre degenerate nel moncone periferico.

Due anni dopo, lo stesso Sherrington (29) estese le sue ricerche agli altri segmenti del midollo spinale ed esaminò la 4ª, 5ª e 6ª radice posteriore toracica di un gatto, la 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª e 7ª radice posteriore toracica di un macacus rhesus e la 7ª e 8ª radice posteriore cervicale e la 1ª e 2ª posteriore toracica di un macacus sinicus. Anche qui in tutti e tre i casi ebbe risultati negativi, ossia non trovò fibre efferenti. Così egli fa notare che su 37 radici posteriori esaminate, fra le esperienze precedenti e le ultime, non trovò fibre efferenti, e ritorna ad ammettere come esatta la teoria walleriana. Alle stesse conclusioni vennero Singer e Münzer (30); Münzer e Wiener (31) e il Bayliss (32), il quale in un suo lavoro, oltre ad uno studio fisiologico completo, espone i risultati delle sue ricerche istologiche. Egli non trovò fibre degenerate nel moncone periferico delle radici posteriori recise (nel gatto e nel cane) e spiega i fenomeni di vasodilatazione, notati in seguito all'eccitamento di esse radici, ammettendo nelle radici posteriori fibre a conduzione antidromica. Conferma quindi l'esperienza di Morat, già notata.

Ancora più recentemente però, il Roux (33) ammise che dalla 4ª, 5ª e 6ª ra-

dice posteriore toracica del gatto, passino circa 700 fibre, che si portano al simpatico. Egli difatti osservò una forte riduzione numerica delle fibre del cordone simpatico omolaterale alla 4ª, 5ª e 6ª radice posteriore toracica recisa.

Dopo ciò, si debbono o non si debbono ammettere fibre efferenti nelle radici posteriori?

In vero, a me sembra che più omogenee, fra le osservazioni fin qui esposte, siano quelle degli embriologi e degli istologi. Essi infatti, dal Freud al Cajal, al Retzius, al V. Gehuchten ammettono fibre efferenti nelle radici posteriori, e solo non ne sanno, e neanche ne avrebbero potuto, coi mezzi da loro adoperati, determinare il significato e i rapporti ulteriori.

Ma d'altro canto però le loro osservazioni, benchè in massima parte concordanti, non possono avere che un valore relativo.

Difatti l'osservazione di Freud si riferisce al Petromyzon e per giunta è monca, e gli studi di Cajal, Lenhossèk e V. Gehuchten si riferiscono agli embrioni di pollo di pochi giorni d'incubazione; quelli di Nansen e Retzius alla Mixina glutinosa.

Solo il Retzius afferma di avere osservato nei gangli spinali degli embrioni di gatto delle fibre, che non prendono alcuna connessione con le cellule dei gangli intervertebrali. Ma queste non potrebbero essere fibre afferenti, aventi le cellule d'origine nei gangli simpatici, p. es., e dirette al midollo spinale?

Anche le osservazioni fatte dagli altri autori non convincono completamente: esse si riferiscono ad embrioni di animali inferiori; sono piuttosto limitate e, in ogni caso, è così esiguo il numero di fibre efferenti osservate, da far pensare ad anomalie

Riguardo alle esperienze compiute dai fisiologi, torna più difficile il trovare una spiegazione. I risultati sono così discordi, benchè eseguiti con gli stessi metodi e su animali della stessa specie, da far pensare piuttosto a difetti di tecnica. Il campo su cui si esperimenta, difatti, è così ristretto, e d'altra parte è così facile che si diffonda l'eccitazione elettrica, anche attraverso una goccia di liquido, da far credere per lo meno fondato il sospetto che difetto di tecnica veramente ci sia.

E per quel che concerne i risultati discordi ottenuti da Stricker e da Gärtner da un lato e da Dastre e Morat dall'altro, si noti che l'opinione di questo ultimo, sulla presenza di fibre nelle radici posteriori a conduzione invertita, spiegherebbe il fenomeno e spianerebbe la divergenza. Ma, fuori di dubbio, sono più sorprendenti di tutti i risultati ottenuti con il metodo degenerativo, giacchè riesce strano che si siano interpretati diversamente dei preparati che pure dovrebbero dare la stessa immagine istologica.

Ma di ciò dirò ancora dopo che avrò esposto i risultati delle mie esperienze.

A me sembra che i mezzi di cui si può disporre, adatti allo studio di questa questione, siano due: o si provoca la necrosi della sostanza grigia spinale e poi si esaminano le radici posteriori corrispondenti, oppure si aggrediscono direttamente queste, recidendole.

Per raggiungere il primo scopo, riesce utile la legatura dell'aorta addominale

o la compressione alla Stenson; ma io mi astenni dall'eseguirla per due ragioni. Essa non mi avrebbe permesso che di esaminare le sole radici del segmento lombo-sacrale del midollo spinale, e a me premeva di praticare le mie esperienze sul segmento dorsale, giacchè da esso originano il maggior numero di fibre efferenti per il simpatico (Langley, Sherrington, Dickinson), e inoltre perchè è risultato da un recente lavoro di Righetti (34), che i gangli spinali del segmento lombare non vanno completamente immuni da alterazioni nella operazione di Stenson. Mi attenni quindi alla recisione delle radici posteriori, e la eseguii sui cani, giacchè nei conigli mi sarebbe tornato difficile recidere le radici posteriori tra la dura e la superficie interna del canale vertebrale, che è stretto e addossato troppo al midollo spinale, e poi anche perchè i conigli resistono poco a un'operazione così grave.

ESPERIENZA I. — Cane di taglia media, giovane. Previa narcosi cloroformica, e morfinizzazione, viene praticata la recisione di 5 radici posteriori, dalla 3ª alla 7ª inclusa. Sutura in più strati della ferita. Suppurazione del connettivo sottocutaneo fino all'aponevrosi superficiale. Dopo 10 giorni, l'animale viene ucciso mediante iniezione di stricnina. Il segmento di midollo spinale, dal quale furono recise le radici posteriori, viene accuratamente isolato e fissato in Müller, con i gangli intervertebrali uniti ad esso per mezzo delle radici anteriori. Dopo dieci giorni, le radici posteriori vengono poste in una miscela di 70 parti di liquido di Müller e 30 di acido osmico all'1 per cento, e vi vengono lasciate per dieci giorni; quindi si lavano in acqua e si sfibrano accuratamente e separatamente, ciascuna in una goccia di glicerina, senza che ne vada smarrita alcuna fibra.

Risultati:

Delle 5 radici posteriori del 1º cane, 3 si presentano completamente normali, solo in una di esse, che fu sfibrata in modo che il moncone su cui cadde il taglio ne potesse venire esaminato, si nota una manifesta degenerazione, che dall'estremità recisa si estende per pochi segmenti interanulari di molte fibre. Nelle due rimanenti radici però è evidente che molte delle fibre più grosse e anche delle medie, lungo la loro lunghezza, mostrano non solo dei piccoli punti neri, che si riscontrano anche scaglionati lungo le fibre certamente normali delle altre radici e che sono un fatto ovvio ad osservarsi nei preparati di fibre integre, eseguiti col metodo di Marchi; ma anche dei grossi grumi di mielina colorata in nero dall'acido osmico. Questi grossi blocchi occupano quasi tutto lo spessore di una fibra, e in qualcuna anzi sono riuniti in parecchi, in modo che la guaina di Schwann, per accoglierli, si mostra varicosa e sfiancata.

Con una osservazione un po' più accurata si rileva che questi grumi neri non si estendono mai per tutta la lunghezza di una fibra, ma sono localizzati in alcuni segmenti più o meno numerosi, al di fuori dei quali la fibra si addimostra perfettamente normale, o tutto al più, lungo il tratto superiore ed inferiore di essa, si osservano i soliti punti neri discoidi, i quali non rappresentano certamente un prodotto di degenerazione Walleriana.

Di più, in molte di queste fibre così alterate, vi ha palese la degenerazione traumatica centripeta, che si estende per due o tre segmenti, dopo i quali la fibra presenta alcuni segmenti normali e quindi qualche segmento ripieno di blocchi di mielina. Però, mentre nel tratto in cui vi è degenerazione traumatica centripeta, le fibre sono completamente distrutte e si osservano non solo grossi blocchi di mielina, ma anche piccole gocciole nere e grigiastre su un fondo biancastro, nei segmenti più alti i blocchi neri si scorgono su un fondo giallo-paglierino, e in ogni caso, quando la fibra non si è rotta durante lo sfibramento, nei segmenti interanulari più alti riprende la struttura normale.

Si tratta di fibre veramente degenerate?

Certamente l'immagine che esse danno non lascia alcun dubbio sulla degenerazione della guaina midollare, nei punti in cui questa è raccolta in grossi blocchi; ma la presenza di fibre con segmenti in tal modo degenerati, che si continuano con segmenti perfettamente integri, fa sorgere forte il dubbio che di vera degenerazione periferica, da recisione non si tratti.

Difatti, tutta la porzione distale di una fibra recisa, dovrebbe degenerare uniformemente e così avviene nelle fibre delle radici anteriori, in seguito alla recisione di esse, non solo, ma quando si ha da fare con una vera degenerazione, le alterazioni, oltre ad essere più uniformi, sono anche ben più gravi. Insomma la questione va posta così: le fibre descritte, presentano una degenerazione Walleriana, oppure una degenerazione circoscritta, prodotta da altri fattori?

Da quel che si è detto, a me pare di poter affermare che di vera degenerazione Walleriana non si tratti. A me sembra che anche in quelle limitate zone degenerate, si tratti di una degenerazione traumatica, prodotta dal pinzettamento casuale del moncone periferico delle radici posteriori, durante la manovra della recisione. È sufficiente anche una semplice compressione limitata per provocare un processo degenerativo, forse riparabile per la persistente azione nutritiva, che dal corpo cellulare giunge ai segmenti compressi delle fibre.

In fondo, l'immagine data da queste fibre somiglia molto a quella che danno le fibre midollate con degenerazione periassile segmentaria (Gombault).

Per convincermi dell'esattezza di questo reperto eseguii una nuova esperienza di controllo operando su un altro cane nel modo seguente:

ESPERIENZA II. — Cane giovane e di taglia media. Previa iniezione di 16 cgr. di morfina e narcosi etero cloroformica, viene aperto lo speco vertebrale, asportato con le pinze il tessuto cellulare lasso, che involge il midollo spinale e nasconde le radici, e messe queste allo scoperto, sollevando con una pinzetta a denti di topo il midollo spinale, prendendolo per la dura, viene passata tra le radici anteriori e posteriori una tenta e quindi, con un coltellino, si preme più che non si tagli sulla radice posteriore in modo da premerla sui bordi della doccia, che scorre lungo la tenta. Così si pratica per cinque radici posteriori, dalla 3ª alla 7ª del segmento toracico. Dopo recise, le radici vengono leggermente sollevate con le pinze per assicurarmi dell'integrità delle corrispondenti radici anteriori. La ferita viene suturata a più strati. Niente suppurazione. Dopo 17 giorni il cane viene ucciso con un'iniezione di stricnina e le radici recise vengono fissate in Müller.

Dopo 10 giorni i pezzi sono passati in liquido di Marchi e dopo 9 giorni esaminati per sfibramento in glicerina.

Risultati:

Si notano, su per giù, gli stessi fatti osservati studiando le radici posteriori del cane precedente.

Anche qui un gran numero di fibre di tutte le dimensioni mostrano gli stessi caratteri degenerativi, giacchè oltre la degenerazione traumatica centripeta, già notata e che si riscontra sempre nella recisione delle fibre nervose, si notano brevi segmenti ripieni di blocchi di mielina; queste zone però sono sempre circoscritte da segmenti integri.

Con questa esperienza io ho cercato di mettermi nelle stesse condizioni che per il cane precedente; però è evidente che se essa conferma il reperto ottenuto nella prima esperienza, non costituisce una prova valida a sostegno delle argomentazioni precedentemente esposte.

A tale scopo io praticai un'altra ricerca nel modo seguente:

ESPERIENZA III. — Cane giovane, di taglia piuttosto piccola. Aperto lo speco vertebrale, previa iniezione di 15 cgr. di morfina e narcosi mista, si pratica la recisione di cinque radici posteriori, dalla 3ª alla 7ª toracica. Nel far ciò si presta la massima cura, sollevando lievemente il midollo spinale con una piccola pinza a denti di topo e recidendo le radici posteriori, con una piccola forbice. Una

branca di essa viene passata al di sotto della radice posteriore da recidere, senza che questa ne venga menomamente maltrattata e quindi si taglia la radice, rasentando il bordo laterale del midollo spinale. Il segmento di radice, compreso tra il punto ove si pratica il taglio ed il ganglio intervertebrale, non viene menomamente toccato. Sutura a più piani. Niente suppurazione. Il cane muore dopo 6 giorni. All'autopsia non si riscontra la causa mortis (shok ?).

Le radici posteriori recise, e pezzi del cordone simpatico omolaterale vengono trattati col metodo di Marchi.

Risultati:

Le radici esaminate al solito per sfibramento, in una goccia di glicerina, si presentano completamente integre; si scorge solamente la solita degenerazione traumatica del moncone su cui cadde il taglio.

Dopo ciò, a me sembra che risulti evidente il fatto, che nelle radici posteriori del primo cane si aveva da fare con una degenerazione traumatica, non solo del moncone della radice su cui cadde il taglio, degenerazione questa che io ho chiamato centripeta (rispetto alla cellula nervosa d'origine), ma anche del restante segmento di radice su cui ha potuto agire una qualsiasi causa traumatica, durante la manovra della recisione, come p. es. il pinzettamento per assicurarsi che la radice posteriore era stata recisa e per osservare se l'anteriore era rimasta integra, lievi urti con la spatola e con la tenta nel passarla tra le due radici e così via. Questa seconda forma di degenerazione si potrebbe chiamare « degenerazione traumatica segmentaria ».

Nel cane dell'esperienza seconda, le radici furono maltrattate volontariamente e si ottennero gli stessi risultati che nel cane di cui all'esperienza prima. Nel cane dell'esperienza terza però, nel quale queste condizioni dannose furono evitate, non si osservò traccia di fibre degenerate, se se ne toglie la degenerazione traumatica centripeta del moncone su cui cadde il taglio.

Non credo poi che l'esperienza non si debba ritenere esauriente, per il breve periodo in cui l'animale rimase in vita (6 giorni); sia perchè la degenerazione Walleriana è constatabile col metodo di Marchi, anche in un tempo più breve, sia perchè in esse radici è evidente una degenerazione traumatica centripeta così estesa ed evidente, come nelle radici dei cani di cui alle esperienze 1ª e 2ª e in terzo luogo, conservo dei preparati di cordoni del simpatico (ricavati da un'altra serie di esperienze) nei quali si constata la degenerazione Walleriana di molte fibre nervose, dopo soli 6 giorni dalla recisione delle radici anteriori.

Dati questi risultati, vediamo adesso di spiegarci le possibili cause di errore, che hanno potuto agire nelle esperienze degli autori sopra citati.

Io premetto subito che i risultati ottenuti da me concordano con quelli ottenuti da Sherrington, per il segmento cervicale inferiore, toracico superiore e lombare del gatto e della scimmia e da Gabri, per il segmento lombare del cane.

Ma i risultati completamente opposti, ottenuti da altri (Joseph, Roux) come possono spiegarsi ? In genere io credo, che una causa evidente di errore, oltre i lievi traumi involontari e anche quasi inevitabili, sia data dal modo col quale sono state esaminate le radici.

È chiaro difatti, che se esse vengono esaminate in sezione trasversale, i grossi blocchi o gocciole di mielina, limitati ad un segmento della fibra, cadendo sotto il taglio, daranno l'immagine precisa di una fibra degenerata e l'errore non sarà rilevabile neanche facendo dei tagli in serie, giacchè è quasi impossibile seguire, in tutti i tagli, la sezione di una stessa fibra e perchè nelle sezioni precedenti o seguenti, altre fibre alterate allo stesso modo, daranno l'immagine di fibre in degenerazione.

E si noti ancora che se nel fare le sezioni in serie, si cominciano i tagli dal moncone della radice, in vicinanza della superficie di taglio, si avrà l'immagine pura ed esatta di numerose fibre degenerate.

La degenerazione traumatica centripeta, difatti, si può estendere per parecchi

segmenti interanulari, anche 4 o 5, e anche più, di modo che l'errore sarà inevitabile, se il ricercatore si arresta ai primi tagli.

Nello stesso errore inoltre, a me pare che si possa incorrere quando si fanno le sezioni in direzione longitudinale: difatti, è molto difficile che un taglio, per quanto sia condotto con attenzione, cada in modo da sezionare tutte le fibre in tutta la loro lunghezza, ma sul campo del preparato, molte fibre saranno sezionate piuttosto obliquamente e solo un frammento sarà visibile; ora, se giusto in questo frammento capita un segmento di fibra in cui si trovano gocciole o blocchi colorati in bruno, esso dà l'immagine di una fibra degenerata.

Per evitare questi inconvenienti, io esaminai le radici per sfibramento in modo che in molte di esse si scorge evidente la degenerazione traumatica centripeta e queste fibre si differenziano da quelle in degenerazione Walleriana, perchè il segmento degenerato si continua con una fibra perfettamente integra.

Con questo metodo, inoltre, si può distinguere dalla degenerazione Walleriana una degenerazione solamente limitata a pochi segmenti, giacchè questi sono compresi, ai due estremi, da due tratti di fibra normale, e, in ogni caso, si può tenere in conto l'immagine data da un lungo tratto di fibra e valutare le condizioni in cui si trovano tutti i suoi segmenti.

Inoltre si può pensare che altro fattore, causa di differenze nei risultati, sia dato da varietà individuali. Questo fattore sarebbe da tenersi in conto, se qualcuno degli autori citati avesse notata una diversità di comportamento fra animali della stessa specie; ma che si tratti di errore di metodo ce lo dicono i risultati costanti ottenuti da ciascun sperimentatore, per la stessa specie animale ed anche per specie differenti.

Alle osservazioni critiche che ho esposto fino adesso io credo che sfuggano le ricerche di Roux.

Questi, partendo dal concetto che la tabe sia una malattia delle radici posteriori e avendo trovato nei cordoni del simpatico di tre tabetici, molte fibre degenerate, sperimentò sul gatto, cui recise la 4ª, 5ª e 6ª radice posteriore del segmento toracico, per vedere se alla recisione di queste radici seguisse degenerazione nei cordoni del simpatico.

Egli non accenna a fibre degenerate, dice solamente che nel cordone del simpatico, corrispondente al lato su cui fu praticata la recisione, notò una forte riduzione di fibre midollate, circa 700 di meno che nel lato opposto.

La esperienza di Roux sarebbe decisiva e dimostrerebbe, non solo la presenza di fibre efferenti nelle radici posteriori, ma ne determinerebbe anche i rapporti col gran simpatico. Però essa non è esauriente. Il Roux infatti basa la sua osservazione sopra ricerche eseguite con un metodo, che può essere causa di forti errori; giacchè la semplice diminuzione numerica delle fibre non può essere sufficiente a dimostrare, per quanto compiuta con cura, che effettivamente nel cordone che contiene minore numero di fibre vi sia stata una degenerazione di queste. Il Langley poi ha dimostrato che il numero di fibre contenute nel cordone destro e sinistro del simpatico non è uguale: e il Roux non ci dice, nella sua comunicazione, su quale lato abbia praticata la recisione delle radici posteriori.

Inoltre il Roux adoperò, nella sua ricerca, il metodo di Weigert, col quale non ha potuto ottenere che l'imagine negativa delle fibre degenerate. Si può sicuramente stabilire col metodo di Weigert, che in una sezione di nervo vi siano fibre degenerate quando esse non siano assai numerose? Si sa del resto che molte volte basta spingere un po' troppo la decolorazione, perchè molte fibre perdano il color azzurro che abitualmente assume la guaina midollare trattata col metodo di Weigert.

In fine è possibile che vi siano differenze di comportamento delle fibre radicolari posteriori fra animali appartenenti a differenti classi. Nel Petromyzon le fibre efferenti sono state osservate da parecchi autori, ma ivi è così diversa la posizione dei gangli e delle cellule spinali e delle radici, da quella che si osserva nei mammiferi, che non si può, dalla presenza di fibre efferenti nelle radici posteriori del Petromyzon, concludere per l'esistenza di fibre omologhe nei mammiferi.

Sulle rane si hanno solo esperienze fisiologiche, ed esse sono così discordi,

da lasciare ancora la questione aperta, finchè nuove esperienze più decisive non daranno risultati più attendibili e non spiegheranno i risultati discordanti ottenuti fino adesso. Ed è ancora più strano, che il metodo fisiologico abbia dato risultati incerti e contradditorî anche nei mammiferi.

Certamente la natura dello stimolo ha qui una grande importanza per l'esatta valutazione dei fenomeni che si provocano. Stricker fece le sue ricerche, applicando uno stimolo meccanico, per evitare diffusione di correnti ed ammise le fibre efferenti vasomotorie nelle radici posteriori; ma il Morat, sperimentando con la corrente elettrica, prima le negò e più tardi, dopo che il Gärtner le ebbe ammesse nella radice posteriore più grossa del segmento lombare del cane, radice che nel cane, il quale ha sette vertebre lombari, è sopranumeraria, le ammise anche lui; ma esse fibre, secondo il Morat, non sarebbero, come già ho detto, fibre aventi il centro trofico nel midollo spinale, ma bensì fibre col centro trofico nel ganglio intervertebrale e a conduzione invertita o antidromica.

Le osservazioni di Cajal, Lenhossék e Van Gehuchten sulla presenza di fibre efferenti nelle radici posteriori dell'embrione di pollo, fibre che avrebbero la cellula di origine alla base delle corna anteriori, benchè non siano state più oltre controllate, pure non possono essere con alcun argomento contraddette. Ma resta sempre dubbio quale sia la terminazione di quelle fibre e quali i rapporti che possono prendere dopo oltrepassato il ganglio intervertebrale, tutte questioni queste che solo dal metodo degenerativo possono venire rischiarate. Ma anche questo metodo è insufficiente a seguire la degenerazione delle fibre, se esse sono prive di guaina midollare; le fibre osservate da Cajal son certamente amidollate, almeno nel periodo nel quale è possibile osservarle; non potrebbero esservi tali fibre anche nei mammiferi? La dimostrazione della esistenza di tali fibre amidollate, condurrebbe anche ad un accordo tra i risultati dei fisiologi e quelli ottenuti col metodo degenerativo.

A questo accordo a me sembra dunque che si possa venire per due vie: o ammettendo le fibre a conduzione invertita, antidromica, di Morat e Bayliss (fibre non ammesse da Werziloff), oppure ammettendo tali fibre amidollate. Ma se ciò è possibile pensare, riesce d'altro canto difficilissimo poterlo dimostrare. Dell'ipotesi del Morat mi occuperò in altro lavoro; e riguardo all'altro ordine di fibre amidollate efferenti nelle radici posteriori, aggiungo subito che io credo non siano state descritte da alcun istologo negli animali elevati nella scala zoologica ed adulti.

Da quanto ho esposto, io credo quindi che risulti dimostrata la mancanza di fibre efferenti nelle radici posteriori, e che inoltre venga posta in evidenza la causa che ha condotto a conclusioni così disparate osservatori diligentissimi. In seguito alla recisione delle radici posteriori si ha difatti costantemente una degenerazione, che si inizia dall'estremità, su cui cade il taglio e si estende centripetamente per pochi segmenti; ma nei casi nei quali le radici sono state anche lievemente maltrattate, in molte fibre di esse può riscontrarsi una degenerazione traumatica segmentaria, la quale non è rilevabile sicuramente se non esaminando le radici per sfibramento, poichè solo così si può giudicare dello stato di un lungo tratto di fibra.

Le esperienze esposte fanno parte di una serie di ricerche che intrapresi, sotto la direzione del professore Bignami, allo scopo di studiare i rapporti esistenti fra il simpatico e il midollo spinale. Presentai questo lavoro, nel luglio del 1901, come tesi di laurea e spero di poterlo pubblicare per esteso, appena avrò ultimate alcune ricerche complementari di controllo.

Debbo ancora aggiungere, a quanto ho esposto di sopra, che recentemente il Dale ha pubblicato i risultati ottenuti da una serie di ricerche, praticate sulle radici posteriori della rana.

Il Dale (34), sotto la direzione di Langley, recise parecchie radici posteriori

in varie rane ed in rospi, e non riscontrò all'esame istologico del moncone periferico (esame eseguito per sfibramento in glicerina) alcuna fibra degenerata.

L'importanza di questo reperto negativo è evidente, e a me pare che si possa ormai ritenere come assodata, almeno per parecchie specie di vertebrati, la assenza di fibre efferenti nelle radici posteriori.

A me sembra però che per poter dire l'ultima parola, siano ancora necessari due ordini di ricerche fisiologiche: alcune debbono mettere di accordo i risultati contraddittori ottenuti dagli sperimentatori citati (Steinach e Horton-Smith, per es.), e altre debbono spiegare il meccanismo di produzione dei fenomeni di vasodilatazione, in seguito all'eccitamento del moncone periferico delle radici posteriori recise, nel caso che si riesca ad ottenere tali fenomeni costantemente.

LETTERATURA.

1. FREUD. *Ueber Spinalganglien und Ruckenmark des Petromyzon.* Sitzungb. d. k. k. Akad. d. Wissensch. Wien, 1878.
2. ONODI. *Ueber die Entwickelung des sympathischen Nervensystems.* Archiv f. Mikr. Anat. Bd. 26, 1886.
3. RETZIUS. *Zur Kenntniss des centralen Nervensystems der Mixina glutinosa.* Biolog. Untersuch. N. F. Bd. II, 1892.
4. NANSEN. Citato da RETZIUS.
5. CAJAL. *Sur l'origine et les ramifications des fibres nerveuses de la moëlle embryonnaire.* Anat. Anz. Bd. 5, Heft 3-4, 1890.
6. LENHOSSÉK. *Ueber Nervenfasern in den hinteren Wurzeln, welche aus dem Vorderhorn entspringen.* Anat. Anz. Bd. V, Heft 13-14, 1890.
7. CAJAL. *A quelle époque apparaissent les expansions des cellules nerveuses de la moëlle épinière du poulet?* Anat. Anz. Bd. V. Heft 21-22, 1890.
8. VAN GEHUCHTEN. *Les éléments nerveux moteurs des racines postérieures.* Anat. Anz. Bd. VIII, Heft 6-7, 1893.
9. STRICKER. Lezioni di patologia generale e sperimentale. Milano, F. Vallardi.
10. DASTRE et MORAT. Vedi MORAT (11).
11. MORAT. *Les nerfs vasodilatateurs et la loi de Magendie.* Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1890.
12. MORAT. *Les fonctions vaso-motrices des racines postérieures.* Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1892.
13. GÄRTNER. *Comptes rendus de l'Académie des sciences de Vienne.* 1890 (citato da MORAT).
14. WERZILOFF. *Zur Frage ueber die vasomotorische Function der hinteren Wurzeln.* Centralbl. f. Physiol. Bd. X, 1896.
15. WERZILOFF. *Ueber die vasomotorischen Functionen der hinteren Wurzeln.* Le Physiologiste russe. Vol. 1°, 1898.
16. STEINACH. *Motorische Functionen hinterer Spinalnervenwurzeln.* Pflüger's Archiv, Bd. 60 1895.
17. HORTON-SMITH. *On efferent fibres in the posterior Roots of the Frog.* Journal of Physiol. Vol. 21, 1897.
18. STEINACH. *Ueber die viscero-motorischen Functionen der Hinterwurzeln und ueber die Hemmungswirkung,* etc. Pflüger's Archiv, Bd. 71, 1898.

19. Wana. *Ueber abnormen Verlauf einzelner motorischer Nervenfasern in Wurzelngebiet.* Pflüger's Archiv, Bd. 71, 1898.
20. Waller. *Nouvelle méthode*, etc., Bonn, 1852.
21. Bernard. *Système nerveux.* 1858. Vol. 1°.
22. Kahler. Prager medic. Wochenschr. 1884 (citato da Sherrington).
23. Vejas. *Beiträge zur Anatomie und Physiologie der Spinalganglien.* Munich, 1893.
24. Joseph. *Zur Physiologie der Spinalganglien.* Arch. f. Anat. u. Physiol. - Physiol. Abth. 1887.
25. Joseph und Gad. *Ueber die Beziehung der Nervenfasern zu den Nervenzellen in dem Spinalganglien.* Arch. f. Anat. u. Physiol. - Physiol. Abth. 1889.
26. Gabri. *A proposito delle cellule radicolari posteriori di V. Lenhossék e Ramon y Cajal.* Monitore Zoologico, 1895.
27. Tarulli. Citato dal prof. Luciani nelle lezioni sulla fisiologia del sistema nervoso, svolte nell'anno scolastico 1897–98.
28. Sherrington. *On the anatomical contribution of nerves of the skeletal Muskels, with remarks in the ventral spinal nerve-root.* Journal of Physiology. Vol. 17, 1894–95.
29. Sherrington. *On the question whether any Fibres of the mammalian dorsal (afferent) spinal-root are of the intraspinal origin.* Journ. of. Physiol. Vol. 21, 1897.
30. Singer und Münzer. Centralbl. f. Physiologie. Bd. 14, 1890.
31. Münzer und Wiener. Archiv f. eкperimentelle Pathol. und Pharm. Bd. 35.
32. Bayliss. *On the origin from the Spinalcord of the vasodilatator fibres of the Hind-Limb and on the natur of these fibres.* Journal of Physiol. Vol. 26, 1900-901.
33. Roux. *Recherches sur les lésions du grand sympathique dans les tabes.* Comp. rendus de la Soc. de Biol. 1899. Séance du 14 octobre.
34. Dale. *Observations, chiefly by the degeneration method, on possible efferent fibres in the dorsal nerve-roots of the Toad and Frog.* Journal of Physiology. Vol. 27, 1901.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno IX. Roma, agosto 1902 Vol. IX-M. (fasc. 9).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PISA
diretto dal prof. G. B. QUEIROLO

Contributo allo studio della sintesi dell'acido fenolsolforico nell'organismo (*)

per il prof. L. LANDI, aiuto e libero docente e il dott. G. CARRERAS, assistente.

Una volta infirmata, validamente, la teoria che attribuiva al fegato quasi il monopolio nel difendere l'organismo dai prodotti tossici che in esso si formano e sopratutto da quelli d'origine gastro-intestinale, sorgeva come corollario l'idea di indagare se altri visceri, più del fegato indicati a tale opera, prendessero parte all'importantissima funzione.

Come è noto il nostro maestro prof. Queirolo è stato condotto ai suoi classici esperimenti di derivazione del circolo portale nella cava inferiore, nella persuasione che il sangue proveniente dalle anse intestinali contenesse sostanze che avevano perduto della loro tossicità per opportune trasformazioni in precedenza avvenute, sembrando a lui inconcepibile che la provvidenza della natura fosse in un caso così importante venuta meno, permettendo che l'opera di difesa, così necessaria ed urgente, si facesse lungi dal luogo ove le sostanze tossiche si formano. A questo concetto lo incoraggiavano la larga esperienza clinica di casi nei quali una evidente menomazione del viscere epatico non era seguìta da rilevanti disordini e dalle conseguenze assai chiare derivanti da lesioni intestinali croniche od acute.

Quanto egli dimostrò colle sue esperienze fu la prova sintetica della verità

(*) Le conclusioni di questo lavoro furono pubblicate nel n. 33, anno VII, della *Clinica Moderna*, e comunicate all'XI Congresso della Società di medicina interna.

del suo concetto; ma Egli ha anche desiderato che il problema fosse studiato per altra via, che può dirsi analitica.

Infatti dato che non sia il fegato il viscere che esercita un'azione preminente nel rendere innocui i prodotti tossici dalla digestione assorbiti e se è logico ammettere che tale ufficio spetti, per lo meno a condizioni normali, all'intestino, sarà novella prova della veridicità della premessa se potrà dimostrarsi chiaramente che qualcuno dei corpi tossici di tale origine, sono trasformati e resi innocui per opera della parete intestinale.

Questa è stata l'idea fondamentale sulla quale sono state suggerite dal nostro Maestro e da noi condotte le ricerche che costituiscono il presente lavoro e noi nel pubblicarlo rivolgiamo a Chi ci consigliò e ci diresse un riconoscente saluto, lieti che il risultato dell'opera nostra confermi quella teoria che il Queirolo ha tanto validamente sostenuta e comprovata con geniali esperimenti.

*
* *

Fra le varie sostanze tossiche che si formano durante la digestione per opera dei succhi digestivi e dei microrganismi intestinali, ci è parso conveniente il rivolgere la nostra attenzione al fenolo.

Infatti lo studio chimico della sua trasformazione nel composto innocuo corrispondente (fenolsolfato potassico o sodico) è possibile in modo preciso; il suo contegno è presumibilmente identico a quello degli altri corpi aromatici simili, quali il cresolo, l'indolo, lo scatolo; la sua azione tossica è certa, come è certo che il suo assorbimento si fa in larga proporzione dalla parete intestinale (vedi bibliografia), infine perchè su tale sostanza chimica già da tempo si è rivolta l'attenzione degli esperimentatori ed uno di noi (1) aveva portato sull'argomento contributi personali che lo incoraggiavano a continuarne lo studio.

Noi non ci dilungheremo in questo lavoro ad occuparci del modo di formazione del fenolo nel tubo gastro enterico, della sua trasformazione per completa ossidazione, nè dei composti cui può trovarsi unito nelle orine. Egualmente non ci riguarda il problema se anche per altre funzioni, come il Carletti (2) ha dimostrato, possa aversi la produzione del fenolo.

Noi partiamo dal dato positivo ed indiscutibile che il fenolo della digestione, sostanza nettamente e certamente tossica, è trasformata in sostanza innocua e vogliamo verificare, se tale opera di difesa spetti al fegato od alla parete intestinale, ed in quali circostanze, ed in quali proporzioni all'uno od all'altro viscere.

*
* *

A parte la persuasione, ormai nella più gran parte dei fisiologi e patologi formatasi, che fra le attribuzioni del fegato dovesse induttivamente comprendersi anche quella della sintesi dell'acido fenolsolforico, il fatto era stato ritenuto come sperimentalmente provato, ed anzi aveva servito a rafforzare il concetto del potere difensivo del fegato stesso.

Nel 1879 W. Kochs (3) pubblicò alcune sue ricerche sul chimismo animale,

eseguite nel laboratorio di Pflügers, le quali, ove avessero avuto conferma, si sarebbero potute considerare come decisive. È noto che egli, studiando appunto, tra gli altri processi biochimici, anche la sintesi dell'acido fenolsolforico; volle indagare se gli organi separati dal corpo fossero capaci di effettuarla ed in qual grado. A tale scopo egli, tolti ad un animale, appena ucciso, gli organi da esaminare, li riduceva in minutissimi frammenti, ne poneva una parte in un bicchiere, aggiungeva sangue defibrinato, ed una soluzione contenente 0. 40 ‰ di fenolo e 0. 80 ‰ solfato sodico, ed un lieve eccesso di carbonato sodico. Manteneva il tutto per qualche ora alla stufa ad una temperatura di 38° circa, quindi procedeva all'esame chimico. Fatto l'estratto alcoolico di questi miscugli, con la evaporazione eliminava l'alcool, riprendeva con acqua distillata, e dalla soluzione così ottenuta cacciava tutto il fenolo libero distillando a calore diretto; quando l'aggiunta di acqua di bromo non dava più alcun intorbidamento nel distillato, acidificava con acido cloroidrico e distillava di nuovo, per ricercare il fenolo allo stato di combinazione. Con questo metodo egli afferma di aver potuto constatare la formazione di acido fenolsolforico, per opera di frammenti di fegato o di tessuto muscolare, ma più specialmente per opera del fegato: risulterebbe per tanto, da queste esperienze, doversi considerare il fegato come la sede principale della sintesi dell'acido in parola, nell'organismo.

A resultati poco diversi giunse il Reale (4) adoperando lo stesso metodo; egli dice di aver avuto resultati positivi soltanto pel fegato; e considera questo come un primo argomento per ammettere nel fegato una produzione di acido fenolsolforico; tuttavia un suo scolaro, il Finizio, citando più tardi queste esperienze dice che esse dettero resultato negativo, con queste testuali parole: « queste ricerche (di Kochs) ripetute dal Reale e dal Landi dettero resultato negativo » (5).

Ma il Reale stesso, riconoscendo forse quanto fosse artificioso questo metodo, volle studiare il fenomeno, non più sopra organi separati dall'organismo, ma nello stesso animale vivente.

Iniettò nel peritoneo e sotto la cute di alcuni cani, acido carbolico, e dopo circa un'ora, sacrificati gli animali, praticò l'esame chimico dei diversi organi; nel fegato trovò acido fenol-solforico in proporzioni molto maggiori che negli altri organi e tessuti. Allora maggiormente convinto della attività sintetizzante del viscere epatico, volle vedere come avveniva la eliminazione dell'acido fenico, tolto di mezzo il fegato. A tale scopo legò ad un cane i vasi epatici, iniettò fenolo ed ioduro potassico sotto la cute, e mentre vide che il fenolo più non compariva nell'orina, vi trovò invece l'iodio. Questo considerò come la prova decisiva e sicura per dimostrare che la sintesi dell'acido fenol-solforico avviene esclusivamente nel fegato. Vedremo in seguito, se contro questo modo di interpretare il fatto non si possa elevare qualche obiezione come già da uno di noi fu fatto.

Le esperienze del Kochs furono ripetute dal Landi nel 1896; ma egli non potè mai ottenere in vitro la formazione di acido fenol-solforico; ritenendo allora privi di valore i resultati del Kochs medesimo, si propose di studiare il feno-

meno accuratamente nei vari organi, l'intestino compreso, col sussidio della circolazione artificiale.

I resultati delle sue ricerche furono tali da lasciare nell'animo di lui la persuasione dell'azione sintetica esercitata dalla parete intestinale; il numero limitato delle osservazioni fatte, le difficoltà e le cause di errore cui il metodo esponeva, consigliarono all'autore una momentanea riserva.

In appoggio delle idee sostenute dal Reale, il Finizio pubblicò successivamente alcune sue ricerche sulla sintesi degli eteri solfonici, praticate in un individuo ammalato di cirrosi volgare del fegato.

Egli vide che mentre in questo individuo era normalmente elevato il rapporto tra i solfati accoppiati ed i preformati, questo aumentava solo in modo trascurabile per la somministrazione del timolo, che come sostanza aromatica avrebbe dovuto aumentare in modo notevole contrariamente a ciò che avviene negli individui sani: ne dedusse che la sintesi degli eteri solfonici non era avvenuta, perchè in quel soggetto era lesa la funzionalità del fegato.

Il fatto che gli eteri solfonici si trovano in quantità rilevante nell'orina degli ammalati di cirrosi atrofica venosa era già stato riconosciuto da Hopadze, ed egli lo spiega con una aumentata produzione di sostanze aromatiche, in seguito ai disturbi digestivi, e con la diminuita attività delle cellule epatiche!

In ogni modo per quanto delle esperienze di Kochs non si debba tenere conto e le considerazioni del Finizio e dell' Hopadze lascino adito a non poche obiezioni, le ricerche sperimentali del Reale — non parliamo di quelle di controllo al metodo di Kochs, che sembra abbiano dato anche allo stesso Reale resultato negativo, ma di quelle eseguite sull'animale vivente — sono tali da farci ammettere che il fegato è capace di produrre la sintesi dell'acido fenolsolforico.

Sorge un solo dubbio sulla attendibilità e precisione delle medesime: infatti poichè è noto che il fenolo passa nelle urine anche allo stato libero, per quale ragione tal fatto non si verificò nell'esperienza del Reale? Forse perchè l'ioduro potassico avendo una eliminazione rapidissima potè profittare di quella integrità delle funzioni che poi venne diminuendo rapidamente?

Ma noi, come vedremo, abbiamo ragioni per ammettere e ammettiamo senza contrasto che il fegato possieda la proprietà sintetizzante dell'acido fenol-solforico, solo teniamo a far notare che nessun osservatore prima del Landi aveva portato la sua attenzione sull' intestino che per rapporti di assorbimento e di circolazione ha la precedenza materiale sul fegato. Il Kochs oltre il fegato aveva indicato il tessuto muscolare come dotato in lieve grado di tale potere.

Ci affrettiamo in ogni modo a riferire i resultati delle nostre esperienze dopo i quali aggiungeremo quelle considerazioni che qui sarebbero per il lettore anticipate.

* * *

Persuasi della facilità colla quale si possono ottenere resultati fallaci nello studio dell'attività biochimica di un organo quando si alterino le abituali condizioni di vita di esso, fu nostra principale premura di applicare un metodo che ci permet-

tesse di conservarle nella loro integrità per quanto ci era possibile. E questo concetto ci fu guida così costante, che nella serie delle varie esperienze noi cercammo di soddisfare sempre meglio a questa importantissima condizione fondamentale.

In una prima serie di esperienze, aperta la cavità addominale in un cane ed isolata tra due legature un'ansa dell'intestino tenue, iniettavamo in essa, tanto di una soluzione fenica, preparata colla formula del Kochs ed alla temperatura di 38°, quanto bastava a riempirla moderatamente, si attendevano 15 a 20 minuti, avendo cura di mantenere i visceri addominali protetti con flanelle calde, quindi si raccoglieva una certa quantità di sangue (200-300 cmc.) da un grosso tronco venoso partentesi dall'ansa isolata. A questo sangue si aggiungeva 4 volte il suo volume di alcool a 90°; si asportava l'ansa, apertala e lavatala diligentemente con acqua distillata, si triturava finamente, ed anche ad essa si aggiungeva alcool in egual proporzione.

Il giorno dopo si filtrava, e dall'estratto alcoolico così ottenuto si eliminava l'alcool, evaporando a bagno-maria fino a secchezza, si riprendeva con poca acqua e si distillava a dolce calore per eliminare tutto il fenolo libero che vi fosse potuto rimanere, dopo di che si acidificava con acido cloridrico e si distillava di nuovo, saggiando con acqua di bromo pel fenolo combinato.

Abbiamo fatto quattro di tali esperienze e non siamo mai riusciti a trovare acido fenico combinato, abbiamo trovato solo tracce di fenolo libero nell'estratto della parete intestinale; non ci fu dato però di escludere che traccie minime ne potessero esistere anche nel sangue, e che si fossero eliminate insieme con l'alcool, non potendo in esso essere svelate dalla sensibilissima reazione con l'acqua di bromo, per la solubilità del tribromo-fenolo nell'alcool stesso.

Accenniamo brevemente a queste prime ricerche, che ci dettero resultato così diverso da quello che, come vedremo, ottenemmo in seguito; ma non crediamo dover dare ad esse eccessiva importanza: infatti, prima di tutto, essendo assai scarsa la quantità di fenolo iniettata, è probabile che, anche se assorbimento o trasformazione di questo fosse avvenuta, così piccole dosi se ne trovassero nel sangue esaminato da non potervi essere riconosciute; d'altra parte le condizioni dell'intestino, in queste esperienze, eran sempre troppo lontane dalle fisiologiche, per poter essere sicuri che la funzione di assorbimento avvenisse in modo normale; infine, il non trovare nel sangue portale fenolo allo stato libero, ci obbligava a riconoscere, che il resultato negativo ottenuto, doveva imputarsi al modo nel quale le esperienze venivano eseguite.

Contemporaneamente a queste, iniziammo un'altra serie di ricerche intese ad indagare come avvenisse la eliminazione del fenolo somministrato per diverse vie, per via gastro-enterica, per iniezione nel circolo portale, o per iniezione ipodermica. Prendendo sempre di mira, più specialmente, la funzione dell'intestino, pensammo che se avessimo verificato una minore eliminazione del fenolo per le orine, quando l'azione di quello veniva esclusa, avremmo potuto ritenere che il fenolo stesso, essendo stato unito in minor proporzioni con l'acido solforico o con altro acido, a formare un composto chimicamente stabile, era stato altrimenti trasformato nell'organismo, analogamente a quanto sarebbe avvenuto nella esperienza

del Reale; e ne avremmo potuto concludere che l'intestino partecipa al processo di sintesi. Se invece avessimo constatato che l'eliminazione avviene presso a poco nelle stesse proporzioni nei casi diversi, avremmo dovuto ritenere essere l'organismo capace di compiere la sintesi stessa, indipendentemente dall'attività dell'epitelio intestinale, attività di cui ci ripromettevamo di studiare l'esistenza e l'importanza direttamente in altro modo.

Qualunque fosse la via di somministrazione dell'acido fenico, prima di sottoporre i cani alle esperienze, si otteneva la scomparsa del fenolo nelle orine; tale resultato abbiamo potuto raggiungere sempre, somministrando loro, per cinque o sei giorni consecutivi, solo latte in scarsa quantità: nelle ventiquattro ore precedenti alla esperienza si tenevano gli animali a completo digiuno.

Il liquido che serviva per essere somministrato era una soluzione alcalina (per lieve eccesso di carb. sodico), che conteneva esattamente 0.40 per mille di fenolo purissimo, e 80 per mille di solfato sodico, del cui titolo ci eravamo accertati, determinando in essa il fenolo con lo stesso metodo usato nelle determinazioni successive. Si somministrava quindi ai cani una determinata quantità di tal liquido, o per bocca, con la sonda esofagea, o per iniezione nella porta, oppure per iniezione nel tessuto cellulare sottocutaneo. Si chiudevano gli animali in apposite gabbie mantenendoli a digiuno per altre 24 ore, si raccoglievano le orine emesse in questo periodo di tempo, ed in esse si determinava la quantità di fenolo; lo stesso si faceva per le orine del giorno seguente.

L'orina da esaminare era sottoposta alla distillazione, per assicurarsi se in essa si contenesse fenolo libero, trovandolo, si seguitava a distillare fino a che, saggiando il distillato con acqua di bromo, fosse scomparsa ogni reazione. Aggiungevasi allora all'orina un quinto del suo volume di acido cloroidrico e si distillava di nuovo fino a che non si avesse più intorbidamento per l'aggiunta dell'acqua di bromo nel distillato. Al liquido ottenuto dalla distillazione, filtrato, aggiungevasi acqua di bromo fino ad avere una lieve colorazione gialla persistente, e dopo 24 ore si raccoglieva il precipitato di tribromofenolo formatosi, sopra un filtro Berzelius, precedentemente essiccato e pesato esattamente, si lavava con acqua distillata il precipitato, si essiccava e pesava di nuovo: la differenza tra questo ed il peso precedente, dava il peso del tribromo-fenolo: da questo, con un semplicissimo calcolo si deduceva il peso in fenolo, sapendosi che 331 parti di tribromo-fenolo corrispondono a 94 di acido carbolico: ossia si ha: $331 : 94 : : A : X$ da cui $X = \frac{94 \times A}{331}$ essendo A il peso del precipitato ed X quello dell'acido fenico corrispondente.

Abbiamo preferito questo metodo a quello volumetrico proposto dal Giacosa e modificato dal nostro maestro prof. Fedeli (6) giacchè la delicatezza della ricerca ci impegnava a far uso di un metodo per pesate e per quanto a quello adoperato si faccia carico, come del resto anche ad altri fondati sulla precipitazione del fenolo allo stato di tribromofenolo, che parte di esso non si trasformi nel composto bromico, e vada perduto, noi dobbiamo dichiarare che l'abbiamo usato anche per determinazioni quantitative in soluzioni fenoliche a titolo noto e

(6)

sempre con resultato favorevolissimo e con errori che rientrano fra quelli ormai ammissibili in ogni ricerca quantitativa.

Ecco un breve riassunto delle ricerche:

a) *Somministrazione per via gastroenterica.*

Esperienza I. — Cane del peso di kg. 7.200.

L'esame delle orine emesse nelle 24 ore precedenti all'esperienza dà resultato negativo pel fenolo. Si somministrano con la sonda esofagea cmc. 75 della soluzione fenica al 0.40 per mille, cioè cg. 3 di fenolo. Si raccolgono le orine delle 24 ore successive. Quantità cmc. 140. Reazione lievemente acida. Si esaminano col procedimento sopra descritto, e si trova:

Fenolo libero. Traccie evidenti.

Fenolo combinato cg. 0.92.

Rapporto tra l'acido fenico ingerito e quello eliminato allo stato di combinazione 30.7 per cento. Le orine del giorno successivo non contengono fenolo.

Esperienza II. — Cagna del peso di kg. 4.600.

L'orina delle 24 ore precedenti all'esperienza non contiene fenolo. Si somministrano cmc. 50 della solita soluzione, cioè cg. 2 di fenolo. Orine delle 24 ore successive. Quantità 60 cmc. Reazione fortemente acida.

Fenolo libero. Traccie.

Fenolo combinato cg. 0.41.

Rapporto tra l'acido fenico ingerito e quello eliminato allo stato di combinazione 20.2 per cento.

Nelle orine del giorno successivo esiste una piccolissima quantità di fenolo (trascurabile).

Esperienza III. — Cane del peso di kg. 11.500.

L'orina delle 24 ore precedenti è priva di fenolo. Si somministrano cmc. 125 della solita soluzione, cioè cg. 5 di fenolo. Si raccolgono le orine delle 24 ore successive. Quantità cmc 215. Reazione neutra.

Non esiste fenolo libero.

Fenolo combinato cg. 1.43.

Rapporto tra il fenolo somministrato e quello eliminato 38.6 per cento.

Le orine del giorno seguente non contengono fenolo.

Esperienza IV. — Cane del peso di kg. 3.100.

Non esiste fenolo nelle orine emesse nelle 24 ore che precedono l'esperienza Si somministrano cmc 75 della soluzione, cioè cg. 3 di fenolo. Orine delle 24 ore successive. Quantità cmc. 70. Reazione lievemente acida.

Fenolo libero. Traccie minime.

Fenolo combinato cg. 0.60.

Rapporto tra il fenolo ingerito e quello eliminato in combinazione 20 per cento.

Traccie appena visibili di fenolo nelle orine del giorno seguente.

b) *Somministrazione per iniezione nel circolo portale.*

Esperienza V. — Cagna del peso di kg. 4.600.

Non esiste fenolo nelle orine del giorno precedente. Immobilizzato l'animale ed ottenutane la narcosi completa con etere solforico, si apre la cavità addominale con un'ampia incisione lungo la linea alba; si spostano le anse intestinali proteggendole con flanelle sterilizzate e calde. Rintracciata la vena porta all'ilo del fegato, si penetra nel lume di essa con un sottile ago cannula, cercando con queste manovre di portare meno lesioni possibili alle pareti vasali, e si comincia ad iniettare la soluzione contenente il 0.40 per mille di acido carbolico. Questa si fa discendere lentamente da una buretta graduata unita all'ago cannula mercè un tubo di gomma previamente sterilizzato con la bollitura, ed immersa in un vaso contenente acqua alla temperatura di circa 40° centigradi. Nel tempo di

20 minuti circa, si iniettano esattamente cmc. 50 della soluzione, cioè cg. 2 di fenolo, dopo di che si ritira la cannula.

Dalla piccolissima ferita del vaso escono appena poche goccie di sangue. Si fa una rapida revisione, si assicura l'emostasi con la legatura di alcuni piccoli vasi sanguinanti, e si chiude la cavità dell'addome con tre piani di sutura. Si pone una medicatura asettica, e si colloca l'animale nella sua gabbia. Naturalmente durante questa esperienza non si è fatto uso di acido fenico.

La cagna sopportò benissimo l'operazione, e guarì rapidamente benchè fossero suppurati i punti di sutura. Dopo 24 ore si raccolgono cmc. 60 di orina con reazione lievemente acida.

Essa contiene:

Fenolo libero. Traccie evidenti.

Fenolo combinato cg. 0.14.

Rapporto, ecc., 7 per cento.

L'orina del giorno seguente non contiene fenolo.

Esperienza VI. — Cane del peso di kg. 7.200.

Orina del giorno precedente priva di fenolo. Procedendo come nella esperienza V si iniettano cmc. 75 di soluzione cioè cg. 3 di fenolo, impiegando per l'iniezione circa 30 minuti. Terminata questa operazione, senza alcun inconveniente, e cominciata la sutura, è necessario togliere i punti già posti per una emorragia che si verifica nella cavità dell'addome. Un esame accurato ci assicura che dalla vena porta, nel punto della iniezione, non esce sangue; però per quanto si cerchi di rintracciare il vaso che sanguina, non ci è possibile; frattanto, essendosi arrestata l'emorragia, si sutura e si medica secondo il solito.

Nelle prime ore il cane si trovò in condizioni assai buone, tanto che poteva star ritto sulle zampe, e faceva sforzi per escir dalla gabbia; dopo circa 6 ore, cadde improvvisamente in uno stato di prostrazione gravissima, e nella nottata morì.

Sei ore dopo l'operazione l'animale non aveva ancora orinato, al mattino successivo si trovarono nel recipiente cmc. 40 di orina, emessa nella nottata. L'autopsia dimostrò che la morte era avvenuta per emorragia interna, proveniente da una piccola vena meseraica lacerata La vescica orinaria era vuota. L'orina fu esaminata col solito metodo e non fu possibile trovare in essa fenolo neppure in traccie minime.

Si praticò anche la ricerca del fenolo nel fegato, col metodo che dirò in seguito, ma con risultato negativo.

In una terza di queste esperienze, appena avvenuta l'iniezione, il cane morì per l'effetto dell'etere, ci limitammo all'esame chimico del fegato, anche questa volta con risultato negativo.

c) *Somministrazione per via ipodermica.*

Esperienza VII. — Cagna del peso di kg. 5. Non si ha fenolo nelle orine delle 24 ore precedenti: si iniettano nel tessuto cellulare sottocutaneo cmc. 125 della solita soluzione cioè cg. 5 di fenolo. Orina delle 24 ore successive, quantità 60 cmc Reazione lievemente acida. L'esame chimico dimostra:

Mancanza di fenolo libero.

Fenolo combinato cg. 1.06.

Rapporto 21.6 per cento.

Esperienza VIII. — Cane del peso di kg. 4.700. Orine del giorno precedente all'esperienza prive di fenolo Si iniettano nel cellulare sottocutaneo cmc 125 di soluzione fenica. Si raccolgono le orine delle 24 ore successive, si esaminano e si trova:

Quantità cmc. 70. Reazione acida.

Fenolo libero traccie.

Fenolo combinato cg. 4.21.

Rapporto tra il fenolo iniettato e quello eliminato in combinazione 84.27 %.

Orine del giorno seguente prive di fenolo.

Dalle esperienze riferite risulta soprattutto che anche iniettando la mescolanza fenolica sotto la cute, la sintesi dell'acido fenolsolforico si produsse egualmente, come quando viene somministrata per la via gastro-intestinale, e questo depone chiaramente nel senso che dell'opera dell'intestino si può fare a meno per questa sintesi.

In senso contrario poi alla influenza esercitata in proposito dal fegato, deporrebbero invece le ricerche eseguite iniettando la mescolanza fenolica direttamente nel circolo portale. Infatti dei due cani sopravvissuti, uno, quello che guarì completamente, eliminò nell'orina solo il 7 per cento di fenolo, l'altro, morto parecchie ore dopo l'operazione, non ne eliminò fatto Questi risultati farebbero pensare che il fegato non influisce sulla sintesi dell'acido fenolsolforico; ma noi ci guarderemo dal concludere così rapidamente. Abbiamo veduto quanto facilmente oscillasse la quantità del fenolo eliminato e combinato, in cani nei quali la somministrazione si faceva per l'identica via (basterà infatti confrontare a questo proposito i risultati dell'ottava esperienza colla precedente) ed è facile inferirne quale influenza debba aver avuto nel caso l'atto operativo necessitato per mettere allo scoperto la vena porta. E questa considerazione è quella che toglie, a parer nostro, gran parte del valore anche alla esperienza del Reale consistente nella legatura dei vasi del fegato unitamente alla iniezione del fenolo e dello ioduro potassico. Ed a dir vero che la sintesi dell'acido fenolsolforico sia anche di spettanza del fegato non è stato dimostrato da tale esperienza, ma piuttosto dalle altre nelle quali il Reale iniettava, come noi pure abbiamo fatto, acido fenico sotto la cute e sacrificato l'animale ne andava poi ricercando la combinazione solforica nei varî visceri (intestino escluso).

Il metodo praticato dal Reale ci suggerì un procedimento simile, che sembrandoci soddisfare alle condizioni da noi desiderate e più innanzi accennate, fu da noi applicato in una terza serie di esperienze che descriveremo subito e che ci permisero sicure conclusioni.

Ci servimmo anche in queste di cani. Questi erano tenuti a dieta lattea e quindi per 24 ore a digiuno. Quindi colla sonda si faceva loro ingerire una soluzione alcalina contenente fenolo e solfato sodico: questa soluzione era all'1 per mille, scrupolosamente titolata e controllata e l'avevamo portata a tal titolo per potere introdurre maggior quantità di fenolo.

Si teneva conto della quantità somministrata, e trascorso un certo tempo, che variava nelle diverse esperienze, per modo che l'acido carbolico venisse in parte assorbito, si uccideva l'animale e si procedeva all'esame chimico, come diremo in seguito.

Prima condizione, indispensabile perchè l'esperienza avesse valore, era, si comprende, che l'assorbimento fosse in parte avvenuto; seconda, che non lo fosse ancora completamente, poichè, in tal caso, è naturale che le ricerche da farsi sull'intestino sarebbero state vane. Ad assicurarci che queste due condizioni esistessero, caso per caso, bastava, per la prima, che si trovasse fenolo libero o combinato nei diversi organi, fegato, rene, ecc.; per la seconda, che ne trovassimo ancora libero nell'intestino.

Ottenuto questo, se incominciavamo a ricercare il fenolo, prima nelle pareti

del tubo digerente, poi nel fegato, in altri organi e finalmente nel rene; seguivamo, per così dire, il viaggio di questa sostanza attraverso l'organismo, colla fondata speranza di riconoscere il luogo in cui ne avveniva la sintesi con l'acido solforico.

Ecco come procedevamo nell'esame degli organi:

Sacrificato l'animale, venivano immediatamente tolti da esso i visceri da esaminare, avendo cura che l'intestino fosse l'ultimo, perchè se si fosse avuto spandimento del suo contenuto, non venissero imbrattati gli altri; i visceri stessi erano posti separatamente in recipienti di vetro ben puliti.

Il tubo digerente si recideva tra due legature, asportando insieme con l'intestino anche lo stomaco; apertolo e svotatolo del suo contenuto, veniva lavato quanto meglio si poteva con acqua distillata; e questo allo scopo che le successive ricerche chimiche facessero riconoscere solo quel tanto di fenolo che si trovava nella spessezza della sua parete, che quindi era già stato assorbito, ed aveva già subìta l'azione dell'epitelio. Comprendevamo che, operando in tal modo, non avremmo mai potuto trovare altro che delle traccie di fenolo; è naturale che per quanto grande possa essere la quantità di una sostanza che attraversa le pareti dell'intestino, solo dosi minime se ne possono trovare in esse, ad un determinato istante; conoscendo però la squisita sensibilità delle reazioni atte a svelare l'acido carbolico, confidavamo di potere ottenere risultati sufficientemente sicuri.

Gli organi così tolti all'animale, sempre separatamente, e curando con ogni diligenza la nettezza assoluta degli strumenti che si usavano, venivano triturati finamente e battuti fino a ridurli allo stato di poltiglia, questa veniva posta in palloni precedentemente pesati, e che si pesavano di nuovo per conoscere il peso dell'organo da esaminare: si aggiungeva il doppio in peso di acqua distillata, e si lasciava a sè per circa sei ore, in luogo fresco: dopo di che, tale miscela veniva cautamente portata all'ebollizione sopra lastra di amianto, avendo cura di sovrapporre ai relativi palloni degli apparecchi refrigeranti a ricadere, allo scopo che se il fenolo libero fosse presente, esso non venisse perduto. Si bolliva per un'ora, quindi si tappavano i palloni con cotone idrofilo: abbiamo avuto luogo di assicurarci che la conservazione dei liquidi riusciva perfetta, durante il brevissimo tempo che doveva decorrere prima di continuare l'operazione.

Il Kochs, il Reale ed anche il Landi nelle sue precedenti esperienze per la ricerca del fenolo negli organi, usarono di fare l'estratto alcoolico di questi. Ma interessandoci assai di conoscere se, insieme con l'acido fenol solforico, esistesse acido fenico ancora libero, nei diversi visceri, e soprattutto essendo importante per noi conoscere il rapporto tra quello e questo, preferimmo fare l'estratto acquoso, il quale ha su quello alcoolico il vantaggio di permettere la ricerca del fenolo libero.

Dopo aver filtrato i liquidi così ottenuti, prima attraverso pannolini puliti, coi quali si spremeva molto fortemente la poltiglia dei diversi organi, e quindi per carta, si incominciava a distillare senza l'aggiunta di nessun acido, saggiando il distillato con acqua di bromo. Ove si avesse reazione, si seguitava a distillare fino a scomparsa di questa; il distillato si poneva da parte per la determinazione col solito metodo. Il rimanente liquido, privato così di fenolo allo stato libero,

si faceva evaporare a bagno maria, fino a secchezza, dopo averlo acidificato con acido acetico, si riprendeva con acqua e si distillava ancora, prima senza aggiungere acido, per assicurarci che fenolo più non passava nel distillato, e quindi dopo l'aggiunta di $^1/_5$ in volume di acido cloroidrico, fino a che si avesse reazione con l'acqua di bromo.

Evidentemente, il fenolo che fosse distillato in queste condizioni doveva provenire dalla scomposizione di acido fenol-solforico, o per lo meno di qualche composto stabile, quale per esempio l'acido fenol-fosforico; dato però il fatto, che se pure l'organismo può produrre per sintesi altri acidi accoppiati con il fenolo, oltre il fenol-solforico, questo si trova sempre in grande prevalenza, era lecito ritenere che, almeno in gran parte, si trattasse di quest'ultimo; inoltre, ogni volta che la distillazione con acido cloroidrico dimostrò la presenza di acido carbolico, avemmo cura di ricercare i solfati accoppiati, con il metodo di Salkowski, in una piccola parte del liquido, e sempre con risultato positivo, tanto più evidente quanto più fenolo avevamo trovato; naturalmente di questa piccola quantità di liquido che si adoprava si teneva conto nella determinazione quantitativa del fenolo.

Ad ogni modo, se anche una certa parte del fenolo combinato, anzi che coll'acido solforico, lo fosse stato con il fosforico, questo importerebbe poco per noi; si tratterebbe sempre della azione sintetizzante dell'organo studiato rispetto a detti acidi; solo invece di parlare della produzione dell'acido fenol-solforico, si dovrebbe parlare di quella delle sostanze fenol formatrici in genere, come fa il Reale.

Il fatto però di ritrovare acido fenico combinato in un organo, non sarebbe stato, da solo, argomento sufficiente per dimostrare che in esso organo la combinazione si fosse compiuta; bisognava vedere se già non vi giungesse come tale; per sapere questo, bastava confrontare i diversi risultati ottenuti sugli organi dello stesso animale. Così se, per esempio, nel fegato avessimo trovato fenolo combinato più assai che nelle altre parti dell'organismo e non ne avessimo potuto dimostrare nell'intestino, sarebbe bastato a provare che gli elementi del fegato, ricevendo tale sostanza allo stato libero, sono capaci per loro attività di accoppiarla con l'acido solforico o con gli altri acidi; ma se inversamente, avessimo trovato il fenolo non più libero già nell'intestino, potevamo con molta probabilità ritenere, che al viscere epatico esso giungeva, per lo meno in parte, già combinato. Per essere sicuri però, bisognava togliere un altro sospetto. Dato che l'esame chimico ci avesse svelata la presenza di acido fenico combinato nelle pareti del tubo gastro enterico, questo non poteva esservi giunto secondariamente, trasportatovi dal sangue o dalla bile? Ma se vi fosse giunto col sangue, e combinazione in loco non fosse avvenuta, anche negli altri organi e tessuti, per la stessa ragione, si sarebbe dovuto trovare presso a poco nelle stesse proporzioni; bastava quindi esaminare un tessuto qualunque, il tessuto muscolare ad esempio, preso in egual peso dell'intestino, per assicurarci di questa possibilità: l'esame della bile poi, ci avrebbe dimostrato se la seconda ipotesi fosse o no nel vero. E poichè per studi di Peiper è noto che il fenolo si elimina in piccola quantità con

la bile, quando ci è stato possibile, non abbiamo trascurato neppure questa ricerca.

Per assicurarci infine che il metodo che ci proponevamo di adottare non fosse tale da indurci in qualche errore, come ad esempio, che nella distillazione degli estratti acquosi non si liberassero sostanze capaci di precipitare col bromo indipendentemente dalla presenza di fenolo, cominciammo ad eseguire alcune esperienze in bianco, adoperando organi di animali non avvelenati con acido fenico, quindi aggiungemmo agli estratti stessi quantità piccolissime, sia di fenolo libero, sia di acido fenol-solforico (o più precisamente di orina che ne conteneva), per farci un' idea della sensibilità del metodo stesso; e constatato che questo rispondeva bene, procedemmo alle esperienze delle quali segue il riassunto.

Esperienza I. — Cane del peso di kg. 3.600. Si somministrano con la sonda cmc. 80 della soluzione fenica 1 $^{0}/_{00}$: dopo quattro ore si uccide l'animale. L'intestino e lo stomaco vuoti e lavati pesano gr. 140, il fegato gr. 60. Non si esaminano i reni perchè troppo piccoli. Una piccola quantità di orina che si può raccogliere in vescica si mostra molto ricca di fenolo ad un esame rapido. Si procede alla determinazione del fenolo, nel fegato e nel tubo gastro-enterico, alla maniera già descritta.

Nell'estratto acquoso delle pareti del tubo digerente, non si trova traccia alcuna di fenolo. Nell'estratto acquoso del fegato si hanno piccolissime quantità di fenolo (imponderabili) tanto libero che combinato. La reazione è assai più evidente per quest'ultimo.

Come si vede, in questa esperienza non fu conseguita la prima condizione necessaria, e cioè che un poco di fenolo esistesse ancora entro l'intestino; dopo quattro ore tutto era stato assorbito, e nello stesso fegato se ne trova pochissimo; quindi la necessità di somministrare dosi maggiori di tale sostanza e di attendere un tempo minore.

Esperienza II. — Cane del peso di kg. 18. Si somministra un litro della soluzione, cioè gr. uno di fenolo; dopo 2 ore si uccide l'animale. Il fegato pesa gr. 650, dalla poltiglia ottenuta triturando le pareti del tubo digerente si prende una parte eguale in peso. I reni pesano complessivamente gr. 125. Una discreta quantità di orina presa nella vescica, esaminata rapidamente, si mostra ricchissima di fenolo.

Il solito esame degli organi dà i seguenti risultati:

Estratto acquoso delle pareti del tubo digerente:

Fenolo libero, traccie evidenti;
Fenolo combinato, gr. 0.0032.

Estratto acquoso del fegato:

Fenolo libero, traccie;
Fenolo combinato, gr. 0.0296.

Estratto acquoso dei reni:

Fenolo libero, traccie minime;
Fenolo combinato, traccie molto evidenti.

Esperienza III. — Cane del peso di kg. 6.200. Si fanno ingerire cmc. 500 della solita soluzione, cioè cg. 50 di fenolo. Dopo un'ora si uccide l'animale. L'intestino e stomaco pesano gr 320. Il fegato 170. Si tagliano da una coscia gr. 320 di carne muscolare. I reni non si prendono perchè troppo piccoli. La vescica orinaria si trova vuota.

L'esame chimico dimostra:

Estratto acquoso delle pareti del tubo digerente:

Fenolo libero, traccie evidenti;
Fenolo combinato, gr. 0.0043.

Estratto acquoso del fegato:
Fenolo libero, traccie evidenti;
Fenolo combinato, gr. 0.0276.
Estratto acquoso del tessuto muscolare:
Non si riesce a dimostrare la presenza di fenolo.

Esperienza IV. — Cane del peso di kg. 4.400. Si somministrano cmc. 300 della soluzione solita, cioè cg. 30 di fenolo Dopo mezz'ora si sacrifica l'animale. L'intestino e stomaco complessivamente pesano gr. 220. Il fegato gr. 105. Si tolgono da una coscia gr. 220 di carne muscolare. Nella cistifellea si trovano cmc. 5 di bile che si raccolgono in un palloncino per ricercarvi il fenolo al solito modo. Non si prendono i reni perchè troppo piccoli; non si trova orina in vescica.

L'esame chimico dimostra:
Estratto acquoso delle pareti del tubo digerente:
Fenolo libero, traccie;
Fenolo combinato, 0.0016.
Estratto acquoso del fegato:
Fenolo libero, traccie;
Fenolo combinato, 0.0360.
Estratto acquoso del tessuto muscolare:
Fenolo libero, reazione negativa;
Fenolo combinato, sembra di scorgere un lievissimo opacamento dopo l'aggiunta di acqua di bromo, ma la reazione è così poco evidente da rimanere incerti.
Bile:
Fenolo libero, reazione negativa;
Fenolo combinato, pare che una minima traccia ne esista, ma anche in questo caso la reazione è incerta.

Esperienza V. — Cane del peso di kg. 10.700. Si somministrano cmc. 400 di soluzione, cioè cg. 40 di fenolo. Dopo mezz'ora si uccide l'animale. L'intestino e lo stomaco pesano gr. 350, il fegato 270, i reni 70; si prendono gr. 350 di tessuto muscolare. La cistifellea è quasi completamente vuota, la vescica orinaria non contiene orina.

Il solito esame dimostra:
Estratto acquoso delle pareti del tubo digerente:
Fenolo libero, traccie abbondanti;
Fenolo combinato, traccie alquanto più evidenti.
Estratto acquoso del fegato:
Fenolo libero, traccie;
Fenolo combinato, gr. 0.0131.
Estratto acquoso dei reni:
Fenolo libero, traccie minime;
Fenolo combinato, traccie minime.
Estratto acquoso del tessuto muscolare:
Non si trova fenolo.

Apparisce da queste ricerche, che dopo la ingestione di quantità piuttosto forti di acido fenico, se ne trova già nelle pareti del tubo digerente una certa quantità, *la quale non è più allo stato libero, od in composto labile, quali sono le combinazioni alcaline del fenolo*, che l'acido acetico avrebbe scomposte, ma come costituenti di una sostanza dotata di grande stabilità chimica, dalla quale solo mediante il trattamento con acido minerale energico si è potuto ripristinare: tali appunto sono l'acido fenolsolforico ed i suoi sali.

Abbiamo già ricordato che a lato del fenolo in stabile combinazione, si è costantemente potuto dimostrare la presenza di acido solforico accoppiato; ed

abbiamo detto pure, che se anche si voglia ammettere che una parte di questo fenolo, anzi che coll'acido solforico, possa essere unito con altro acido, il resultato non perde della sua importanza: a noi basta poter affermare con sicurezza la presenza di *acido fenico non libero, nè in combinazione con gli alcali, nelle pareti del tubo digerente.* E poichè l'esame di altri organi, e della bile, in un caso in cui ne potemmo raccogliere a sufficienza, ci ha persuaso che nè per la via sanguigna nè per la via biliare, poteva esservi stato ricondotto secondariamente, dobbiamo ritenere che tale combinazione sia avvenuta nel tubo digerente medesimo, per attività biochimica degli elementi di questo, e con molta probabilità degli elementi epiteliali. Questo ancora una volta dimostra, quanto complessa sia la funzione dello assorbimento, e come gli elementi che ad essa son destinati abbiano il potere, l'ufficio, di trasformare la costituzione chimica delle sostanze che li attraversano.

Vediamo ora quale importanza fisiologica abbia questa attività, per la difesa dell'organismo dalla intossicazione carbolica.

Un semplice sguardo ai risultati delle analisi ci mostra, che nell'estratto acquoso delle pareti del tubo digerente, a lato di quantità, non grandi invero, ma pesabili di fenolo combinato, se ne sono trovate quantità straordinariamente minori di quello libero, tali da essere insufficienti per una pesata.

Avremmo desiderato di determinare la quantità di fenolo libero trovato nei diversi organi per stabilire il rapporto tra esso e quello combinato: non potendolo, ci siamo contentati di giudicare approssimativamente questo rapporto, tenendo conto della maggiore o minore intensità della reazione con l'acqua di bromo.

A proposito delle quantità di fenolo trovate, si potrebbe obiettare che le cifre piccolissime, risultanti dall'analisi delle pareti del tubo digerente, assai difficilmente possono considerarsi come esatte. Il trovare poco acido fenico, in queste ricerche, non doveva, lo ripetiamo, recarci meraviglia, anzi, era necessario che fosse così: quanto al valore delle cifre, giova ricordare che esse si desumono da altre notevolmente più elevate e quindi *più agevolmente pesabili, che rappresentano il peso del precipitato di tribromo-fenolo*, per cui gli errori, inevitabili in ogni determinazione per quanto accurata, divengono più piccoli. Del resto tali cifre, anche se si considerino come non esattissime, non perdono punto del loro significato: sta il fatto, che la quantità di fenolo combinato era molto maggiore di quello libero. Solo una volta, nella esperienza V, trovammo che le due quantità, piccolissime ambedue, differivano di poco; negli altri casi la differenza è stata grandissima, mentre da un lato si aveva appena un opacamento più o meno intenso, dall'altro si aveva la formazione di un precipitato assai abbondante. Se poi si pensi, che una semplice lavatura della superficie interna dello stomaco e dello intestino, è impossibile che ne abbia asportato tutto l'acido fenico libero che vi si trovava, e che ancora non aveva subìto l'azione della mucosa, è lecito ritenere che la quantità di esso riscontrata debba ancora considerarsi come troppo grande.

Non vogliamo dire però che l'acido fenico non possa, inalterato, traversare

la barriera dell'epitelio intestinale; che lo possa realmente, dimostra la sua presenza nel fegato, nel rene, e nella stessa orina.

Stando così i fatti, vuol dire che per una data quantità di fenolo libero assorbito in un determinato istante, penetra in circolo una quantità molto maggiore di fenolo combinato; *e quindi al fegato ne giunge, in un determinato tempo, più allo stato di stabile combinazione, che libero:* o in altre parole che, quando l'acido fenico venga somministrato per bocca, *la maggior parte di esso vien trasformata in acido fenol-solforico, o altro simile, dall'epitelio gastro-intestinale*, il resto può passare inalterato nel circolo della porta.

E di questa parte minore, quale è l'ulteriore destino? Noi ammettiamo che veramente al fegato spetti di compiere l'opera, trasformando ancora una parte del fenolo, che era, per così dire, sfuggito all'azione dell'epitelio assorbente.

Il fatto da noi stessi osservato che la sintesi di cui ci siamo occupati si compie anche senza l'intervento dell'intestino; il fatto di aver trovato l'acido fenico libero in molto minor quantità, relativamente al combinato, nel fegato che nell'intestino; messi ambedue a confronto con i risultati delle analisi chimiche del fegato, praticate dal Reale, ci sembrano buoni argomenti per ritenere che realmente tal sintesi possa effettuarsi in questo viscere, *purchè ad esso giunga del fenolo ancor libero.*

La quantità relativamente grande di questa sostanza, riscontrata nel parenchima epatico, ci fa pensare che quivi essa venga trattenuta, per esser poi riversata nel circolo generale a poco a poco.

Forse non solamente il fegato e l'intestino sono capaci di compiere questo processo di sintesi; giacchè non basta dimostrare una funzione in un dato organo, per ritenere che ad esso solo questa debba spettare; intanto ricordiamo che il Ducceschi (8) osservò la diminuzione degli eteri solfonici nell'orina dei cani stiroidati: studi ulteriori potranno delucidare anche questa parte dell'argomento.

Nel tessuto muscolare non ci è stato mai possibile osservare, con sicurezza, la presenza di fenolo; ciò dimostra che le quantità trasportatevi dal sangue sono estremamente piccole, e questo si spiega ammettendo sia una lenta penetrazione nel circolo, sia una rapida eliminazione attraverso il rene. In quest'ultimo organo ne abbiamo trovato sempre pochissimo, il che dimostra che gli elementi renali lasciano passare questa sostanza senza trattenerla

Se ora, dopo aver esaminati i risultati di queste esperienze alle quali ci sembra si possa prestare fede, data la costanza dei fatti osservati, ci poniamo dinanzi alla mente il quesito che abbiamo formulato in principio, se ci domandiamo quale è l'organo cui spetta principalmente l'ufficio di trasformare il fenolo normalmente esistente nell'intestino in un prodotto stabile capace di traversare inalterato l'organismo, ed innocuo: ci sembra non si possa rispondere altrimenti che assegnando allo stesso intestino, ed alle pareti del tubo digerente in genere, questa importante funzione. Nel sangue portale, e quindi al fegato, solo in piccola parte giunge l'acido fenico tal quale, anche se la somministrazione di esso fu generosa: di fronte alle piccole quantità di questa sostanza che si possono trovare nell'intestino in condizioni fisiologiche, ed anche patologiche, è lecito

supporre che la sola mucosa intestinale, purchè non alterata, sia sufficiente a trasformarlo tutto: l'attività biochimica di essa assume pertanto importanza capitale nella difesa contro tal sorta di autointossicazioni, l'azione del viscere epatico passa in seconda linea, sol perchè ha poca occasione di estrinsecarsi.

Ci sembra dunque dall'insieme delle nostre ricerche poter concludere:

1. Che la sintesi dell'acido fenolsolforico si compie prevalentemente per l'attività biochimica degli elementi del tubo digerente, quando il fenolo sia somministrato per bocca, e quindi con tutta probabilità lo stesso accade per la sintesi dei prodotti fenolici provenienti dalla abituale digestione degli alimenti.

2. Che non si può negare al fegato attività analoga (già dimostrata da precedenti esperimentatori), la quale si estrinseca solo quando una parte del fenolo gli giunga inalterata, e che quindi questo viscere compie con tutta probabilità un'azione difensiva, diremo così, di *seconda linea.*

3. Che quando il fenolo sia iniettato per via ipodermica, la sintesi si compie egualmente, anche senza l'intervento dell'intestino, probabilmente nel fegato e forse anche in qualche altro organo.

4. Che realmente il fenolo può passare inalterato nelle orine, solo però in dosi minime, come altri aveva osservato.

BIBLIOGRAFIA.

1. LANDI L. *Autointossicazioni intestinali e nevrosi.* Firenze, Niccolai, 1899.
   LANDI L. *Contributo allo studio della sintesi dell'acido fenolsolforico nell'organismo.* Atti del VII Congresso della Società di medicina interna, 1896.
2. CARLETTI. *Ricerche sulla origine delle sostanze aromatiche nell'organismo.* Arch. di farm. e sieroterap., 1899, VII.
3. KOCHS W. *Ueber ein Metode zur Bestimmung der Topographie des Chimismus in Tierschen Körper.* Pflügers Arch. XX, 1879.
4. REALE. *Sulla eliminazione del fenolo per le orine.* Atti del II Congresso della Società di medicina int., 1889.
5. FINIZIO. *Contributo alla sede della sintesi degli eteri solforici.* Riv. cl. e terap., 1897, n. 8.
6. FEDELI. *Nuovo processo per l'analisi quantitativa del fenolo nelle orine.* Pisa, Mariotti, 1895.
7. DUCCESCHI. *I processi di ossidazione, di riduzione e sintesi negli animali stiroidati.* Lo Sperimentale, 1896, fasc. 3.

II.

LABORATORIO BATTERIOLOGICO DELLA SANITÀ PUBBLICA
Direttore, Prof. B. GOSIO

Sulla depurazione rapida del vaccino antivaioloso

PER IL DOTT. EDMONDO SBRISCIA
assistente.

I.

Nel 1798 venne alla luce la pubblicazione di Jenner *Instructions for vaccine inoculation* che, tradotta subito in diverse lingue, rese note le esperienze del grande osservatore e valse, in breve, a diffondere ovunque la pratica della vaccinazione antivaiolosa. In Italia a tale diffusione contribuirono il Sacco, Moreschi, De Mattei ed altri.

Sono note le critiche e le discussioni che, da un secolo, si fanno intorno alla vaccinazione: sono note le vicende, attraverso cui è passata, in un secolo dalla sua scoperta. Bisogna però riconoscere che, malgrado le grandi scoperte ed i giganteschi progressi fatti in questi ultimi anni dalla scienza, pure nella vaccinazione jenneriana dobbiamo ancora contrastare un po' con l'ignoto e poggiarci, in parte, sull'empirismo, per la mancanza di cognizioni esatte sull'agente specifico tanto del vaccino, come del vaiuolo. L'argomento interessa non solo perchè siamo in un tempo in cui lo studio sulle cause delle infezioni, sulla immunità e sui modi di conseguirla è prediletto dagli studiosi: ma anche perchè accanto alle lacune di una pratica che data da un secolo, abbiamo metodi di vaccinazioni per altre malattie, di assai più recente data, in cui si procede con dati assolutamente noti e sicuri, basati su principii sperimentati e controllati.

Nel vaccino anticarbonchioso abbiamo il grande vantaggio di disporre di culture pure, poichè ne conosciamo e ne possiamo isolare i germi: quindi sperimentarne le proprietà, variandone, a piacere, le condizioni: in altri vaccini, ad esempio nella rabbia, pur non conoscendone i germi, abbiamo un'elezione di tessuto, per modo che su questo si può fare assegnamento, come su di un terreno di cultura. Nella vaccinazione antivaiolosa, invece, malgrado i più grandi progressi, siamo sempre costretti ad aggirarci un po' nell'ignoto ed a seguire una tecnica un po' empirica. Evidentemente, dunque, ogni contributo a questo studio, ogni perfezione di questa preparazione, anche in modo indiretto, riuscirà eminentemente vantaggiosa e di pratica utilità.

II.

Introdotta la vaccinazione antivaiolosa, questa, come abbiamo già detto, ebbe a subire diverse vicende. Fin dal principio si eseguì in due modi: o direttamente dall'animale all'uomo (linfa animale) nel qual caso occorreva servirsi di linfa tolta da una vacca, in cui si fosse presentato spontaneo il cow-pox: oppure

da uomo ad uomo, ossia con linfa vaccinica umanizzata. Una prima innovazione fu quella di coltivare la linfa vaccinica sulle vacche stesse: innovazione fatta dal Palasciano in Italia, e divulgata dal Lanois in Francia. Poi si ricorse ad un'altra fonte di vaccino: si usò cioè la retro-vaccinazione, ossia si innestò l'animale col vaccino umano: modificazioni queste tutte che furono variamente criticate e discusse. Ma la discussione che si mantenne sempre più viva fu quella intorno al metodo più sicuro e più efficace di vaccinazione: se, cioè, fosse a preferirsi il metodo della vaccinazione con linfa animale, o quello con linfa umanizzata.

Non intendo qui di rifare la storia di tutte le vicende che ebbe a subire questa pratica e di annoverare tutte le fasi di questa: nè di ripetere gli argomenti e le ragioni che si sostennero pro e contro la vaccinazione, in genere, e pro e contro i vari metodi di esecuzione. Ma occorre che accenni, solo, alle più importanti obiezioni che si fecero alla vaccinazione jenneriana: obiezioni che, anche ai tempi nostri, si ripetono ed a vincere le quali si lavora tuttora, cercando di eliminare tutte le cause degli inconvenienti lamentati.

A parte il fatto, che il vaccino non conferisca una immunità assoluta, gli autori di tutti i tempi hanno, a vivi colori, obiettati alla pratica della vaccinazione varii accidenti consecutivi: così la trasmissione della sifilide, della tubercolosi e di altre infezioni.

Fortunatamente oggi le paure esagerate del Depaul sono diminuite assai, poichè i perfezionamenti apportati han tolto di mezzo vari pericoli. La preferenza che ora si dà alla linfa animale, su quella umanizzata, ha eliminato il pericolo grave della trasmissione della sifilide: e la scelta di adatti animali (vitelle giovani) ha eliminato, o almeno diminuito di molto, quello della tubercolosi, che, in ogni caso, può sempre essere constatata prima dell'uso del vaccino, coll'abbattere gli animali che lo hanno fornito, od anche, prima dell'innesto, colla prova della tubercolina. Ma, se con questi perfezionamenti nella preparazione del vaccino, si ha modo di evitare la prima di queste due infezioni: se, per la seconda, avemmo la possibilità di diminuirne la probabilità, e, in ogni caso, di accorgercene in tempo, restavano sempre altri gravi inconvenienti che, in nessuna maniera, si potevano togliere di mezzo in modo assoluto: essi fanno ancora tenere in seria apprensione Paul e Landmann e costituiscono sempre un reale pericolo della vaccinazione, ad eliminare i quali si adoperano, con grandi sforzi, tutti i preparatori di vaccini. Alludo agli inconvenienti che possono seguire anche oggi alla pratica della vaccinazione, dati da altre infezioni, come eresipela, flemmoni, ascessi, linfo-angioiti, linfo-adeniti ed, in alcuni casi, vere setticoemie.

III.

Sappiamo come il virus del vaccino antivaioloso sia dato da un microrganismo, non ancora ben noto. Si ritiene da alcuni un protozoario; ma ciò non è universalmente ammesso. Sappiamo come quest'agente specifico, qualunque esso sia, dia luogo alla caratteristica manifestazione cutanea sul punto d'innesto e come, insieme a questo, si sviluppino sulla pustola innumerevoli altri germi

estranei alla eruzione caratteristica: sono precisamente questi altri germi estranei che si rendono talora causa degli inconvenienti lamentati più sopra. Le precauzioni usate oggidì, i perfezionamenti nella pratica della inoculazione, la accurata pulizia e lavatura della pelle della vitella, la scelta di adatta regione per l'inoculazione, la sterilità della semente, la pulizia degli istrumenti, la esattezza e la celerità nell'eseguire la operazione della inoculazione, l'impiego di sostanze protettrici sulla regione inoculata, ecc., possono, certamente, ridurre il numero di questi germi estranei, ma, ciò malgrado, sappiamo come non sia, in alcuna maniera, possibile di impedire, in modo assoluto, questo inquinamento accidentale e che costantemente questo si verifichi. Fortunatamente è provato che nei vaccini preparati con tutte le precauzioni dovute, non si contengono germi patogeni all'infuori degli stafilococchi, i quali, in ogni modo, generalmente non hanno grande e temibile virulenza.

La flora microbica che si riscontra nei vaccini si ripete quasi costantemente. Le differenze che si riscontrano dipendono da svariate condizioni d'ambiente. Predominano preferibilmente, fatta astrazione dalla semente adoperata, le une o le altre forme, secondo le precauzioni più o meno accurate che si ebbero nel fare l'innesto, secondo la stagione, secondo le varie condizioni delle stalle, secondo che si adoperi fieno o altre sostanze per alimentare le vitelle, secondo che si adoperi paglia o torba per formare loro il letto. Tutti gli autori sono d'accordo nel riscontrare la presenza dello *staphylococcus piogenus aureus* ed *albus*; più frequentemente lo *staphylococcus aureus*, che, secondo Deelemann, si riscontrerebbe 74 volte per cento, mentre lo *staphylococcus albus* 60 volte per cento. Secondo le mie osservazioni, nei diversi vaccini esaminati, di provenienze diverse, avrei riscontrato quasi costantemente lo *staphylococcus aureus* in tutti i vaccini, sebbene in alcuni casi, in scarsissimo numero. In ogni modo, molto più frequentemente dello *staphylococcus albus*. Il Le Dentu, indipendentemente dalla diversità dei due stafilococchi aureo ed albo, dice di avere distinto tutti gli stafilococchi che si trovano nel pus vaccino in due categorie e ciò per mezzo di siero coagulato: stafilococchi che non fluidificano il siero, nell'uomo: stafilococchi che lo fluidificano, nella giovenca. Nella vaccinazione animale avverrebbe la scomparsa repentina degli stafilococchi delle giovenche per cedere il posto agli stafilococchi umani.

Oltre agli stafilococchi si ha: il *proteus* (non sempre), batteri del gruppo del coli, dei cocchi, il *bacillo subtilis* (frequentissimo), il *pseudo-difterico*. Pfuhl trovò, tre volte, anche gli strettococchi, privi tuttavia di proprietà patogene; Deelemann una forma di bacillo fluorescente.

A tutti questi germi che, costantemente, si riscontrano nella linfa vaccinica fin dal momento che si raccoglie sono da ascriversi gli inconvenienti lamentati ed accennati sopra: ed è quindi naturale come tutti gli autori abbiano concentrata la loro azione per combatterli, distruggerli e renderli così innocui. La presenza di questa flora, il fatto di questo inquinamento, sia pure accidentale, ma costante, gli inconvenienti consecutivi giustificano quindi in parte le obiezioni fatte alla pratica della vaccinazione animale; e, siccome si credette che i germi estranei

che si trovavano frammisti alla linfa vaccinica dovessero, come a prima vista sembrò, moltiplicarsi col tempo e maggiormente inquinare, corrompere e rendere dannoso il vaccino, così si comprende anche bene come si dovesse solo avere fiducia nel vaccino di recente raccolto, nel vaccino fresco o nella pustola vaccinica stessa asportata intera dall'animale, ritenendo che, solo, la freschezza di esso potesse garantire da quelli spiacevoli accidenti ricordati.

Hervieux, infatti, ritenne che gli accidenti che seguono alla vaccinazione sono da attribuirsi all'invecchiamento del vaccino, e che l'invecchiamento del vaccino è sinonimo di una alterazione grave delle sue qualità. L'Accademia francese di medicina raccomandò che la linfa conservata si impiegasse in breve tempo. Warlomont si esprime pure in termini abbastanza chiari, assicurando che solo la proprietà degli istrumenti adoperati e la freschezza del vaccino possono evitare gli inconvenienti della vaccinazione. Leyet dice poi che il trasporto di vaccino animale sull'uomo può farsi in due modi: sia immediatamente dalla vitella sul braccio, sia mediatamente per mezzo di vaccino conservato: ma che solo il primo modo di inoculazione offre garanzie di purezza e di attività.

Ciononostante, malgrado le assicurazioni di tanti autori, malgrado che universalmente si ritenesse necessaria la freschezza del vaccino e che esclusivamente vaccino fresco si usasse, si dovette pure assistere ai soliti lamentati inconvenienti, ai soliti accidenti delle vaccinazioni, che, con frequenza e gravezza grande, si ripetevano sempre e fra i quali, per non citarne altri, ricorderò solo il fatto veramente grave avvenuto a San Quirico d'Orcia, in provincia di Siena, dove nella sessione di pubbliche vaccinazioni dell'anno 1883, 38 bambini, inoculati con il materiale tratto da pustole vacciniche fresche, furono colpiti da forme gravissime di setticoemia.

In altre parole, si dimostrò come la vantata freschezza del vaccino a nulla serviva; come il vaccino fresco, lungi dall'essere un vaccino puro, era, invece, un vaccino inquinato e che, entro certi limiti, quanto meno fresco era il vaccino, tanto più spiccati erano i caratteri tipici delle pustole che ne seguivano e leggieri o nulli gli accidenti consecutivi.

IV.

È noto come, presentemente, non si adoperino, per lo più, che vaccini conservati: come si siano proposti mezzi diversi di conservazione dei vaccini sotto forma di polvere, di pasta e con liquidi diversi; ma che, universalmente, oggi non si adoperino che vaccini conservati in contatto della glicerina.

Fin dal 1890 Leoni dimostrò che il vaccino antivaioloso, permanendo a contatto della glicerina va man mano purificandosi dei germi estranei. Fu il Monckton Copemann che designò la glicerina come adatto solvente della polpa vaccinica, ma al Leoni spetta la dimostrazione dell'azione depuratrice e sterilizzatrice che esercita la glicerina e la pubblicazione e diffusione del metodo. Ormai tutti gli Istituti produttori di vaccino seguono questa pratica e non liberano all'uso del pubblico, se non vaccini conservati da due o tre settimane almeno,

entro il quale termine, presumibilmente, il pus, anche se ricco di microrganismi estranei, si modifica, in guisa da scongiurare i pericoli di reazioni eccessive od anormali o, in qualunque modo, dannose.

Chambon, Saint-Yves-Menard, Strauss confermarono la scoperta provando che la polpa vaccinica conservata in glicerina perde, con l'invecchiamento, una parte dei germi che essa contiene a principio, senza perdere la sua efficacia specifica.

Deschamps ritiene che la linfa vaccinica glicerinata si conservi certamente fino a sei mesi, in alcuni casi anche di più.

Bertelé pure constata la purezza della linfa vaccinica glicerinata, dando alcune norme per meglio conservarla.

Antony dice che nella polpa vaccinica che ha invecchiato per qualche mese, in presenza di glicerina, questo liquido porti alla distruzione dei microbi piogeni avventizi che possono trovarsi mischiati al vaccino e che possono essere capaci di determinare nella vitella e nell'uomo delle complicazioni infiammatorie.

Vallin, Hervieux si occupano dello stesso argomento e ritengono vera l'asserzione.

Chaumier indica le proporzioni di glicerina da aggiungere alla polpa vaccinica per ottenere meglio la depurazione.

Dreyer constata la diminuzione di germi nella linfa glicerinata, il cui numero dopo 100-120 giorni è ridotto a nulla.

Deelemann dice di non doversi adoperare vaccini più giovani di un mese, durante il qual tempo i germi estranei che vi si riscontrano vanno perdendo il loro potere patogeno.

Krieger inoculò un vaccino di 11 anni ad una vitella ed ebbe pustole normali.

Confermata, dunque, una tale nozione da tanti autori e valutata con rigorose indagini scientifiche, si riconobbe esatta e costante. I diligenti studi poi della Commissione germanica eseguiti nell'*Institut für Infections-Krankheiten* di Berlino e quelli del *Kaiserliche Gesundheitsamt*, per citare i più autorevoli corpi tecnici testè occupatisi dell'importante problema del vaccino, concordano pure nell'assegnare al tempo ed alla glicerina un alto valore depurativo, fino a raggiungere, in singoli casi, l'amicrobicità del pus, senza che esso perda la sua efficacia specifica. Questo corollario è, in pratica, un grande correttivo dell'empirismo che, tutt'ora, domina nella preparazione del vaccino jenneriano, il cui elemento specifico è ancor sempre un segreto: e rende alla metodica quella garanzia che mancherebbe, ove non disponessimo di processi riparatori contro inquinamenti tanto ovvi a verificarsi, malgrado la tecnica più accurata.

V.

La glicerina è dunque oggi il menstruo universalmente riconosciuto atto alla conservazione e depurazione della polpa vaccinica Data, del resto, la necessità di dover usare vaccini puri, ossia privi di germi estranei per evitare quei dati inconvenienti su cui ci siamo intrattenuti, è naturale come i vari autori si studiassero di poter arrivare alla desiderata purezza, anche con altri mezzi: e vari infatti furono i mezzi tentati per ottenerla.

Herwayen, così, provò l'azione dei disinfettanti sulla polpa vaccinica, allo scopo di assicurarne la conservazione e prevenirne gli accidenti; ma convenne poi che non è logico associarli alla polpa vaccinica, poichè nocciono anche alla attività specifica e così si limita, invece, a servirsi dei vaccini come prova dei disinfettanti.

King consiglia, invece della glicerina, la lanolina anidra.

Frosch, segretario della Commissione tedesca, riferisce, nel suo rapporto, che si cercò di depurare la linfa con la filtrazione, la dialisi; pratiche che ben presto furono abbandonate perchè riconosciute inutili: che forse, in miglior modo può giovare la centrifugazione, ma che, con tale operazione, si ha l'inconveniente di perdere molto materiale. Tentò pure l'azione dell'Ozono che fa scomparire, è vero, i batteri accidentali del vaccino, ma perdere insieme anche l'attività specifica.

Calmette e Guerin ottennero dei vaccini asettici, vale a dire che non davano luogo ad alcuno sviluppo microbico nei mezzi artificiali, purificandoli con un soggiorno di qualche ora nel peritoneo del coniglio preparato, precedentemente, con una iniezione di brodo. I leucociti fanno allora scomparire i microbi estranei e rispettano più a lungo gli elementi virulenti del vaccino. Metodo ingegnoso, ma certo non pratico.

Nessuno, dunque, di tutti questi tentativi sortì l'effetto desiderato; nessun altro metodo, fino ad ora, si è riconosciuto atto ad ottenere la depurazione completa del vaccino antivaioloso, se non quello della glicerina. E la pratica che oggi è universalmente ammessa da tutti si è quella appunto di lasciar depurare il vaccino, conservandolo, per alcune settimane, in glicerina.

Lemoine nel 1897 mise in rilievo un altro fatto degno di nota. Egli, studiando alcuni batteri abituali della polpa vaccinica glicerinata, trovò che, per l'esposizione della polpa ad un calore moderato, detti microbi diminuiscono di numero e si attenuano. In realtà, il Lemoine si dimostrò, nelle deduzioni, un po' circoscritto: oltre alla scarsità dei dati precisi, questo autore assegna limiti troppo brevi d'azione ed avanza troppo facile dubbio che il vaccino si esponga a perdere la sua efficacia. Questa eccessiva circospezione, o il non aver dato al fatto l'importanza dovuta furono, forse, le cause che esso non fu preso in tutta la considerazione che merita per un ulteriore perfezionamento tecnico.

Con ripetute ricerche fatte sui vaccini, mantenuti in condizioni diverse di ambiente, Gosio si persuase potervi qui essere il punto di partenza di un notevole progresso. Infatti Gosio, indagando le cause per cui taluni campioni di vaccino risultavano sterili o poverissimi di germi estranei, laddove altri, che pure in comune avevano l'origine del materiale, apparivano inquinatissimi, potè ben presto orientarsi sulla circostanza che il massimo fattore della depurazione, rimanendo termini fissi la quantità e qualità dei germi estranei, quantità e qualità di glicerina, durata del contatto, ecc., viene dato dalla temperatura. In altre parole, un vaccino che si esponga per un certo tempo ad una certa temperatura, si purifica con una attività ben lungi dall'essere raggiunta da una sosta, anche di parecchi giorni, in refrigerante. E la sterilità ideale che in condizioni comuni stenta a raggiungersi, anche dopo mesi di contatto colla glicerina, agendo, invece, ad una certa temperatura, può verificarsi in brevissimo tempo.

Naturalmente, dovendo agire coll'intervento del calore, mentre tutti gli autori raccomandano la ghiacciaia per conservare il vaccino, bisognava subito rispondere all'obiezione se, a causa del calore, il vaccino avesse a perdere la sua specificità come virus. Ma questa questione fu presto risoluta dalle prime indagini, le quali autorizzano a ritenere che il pus vaccino, pur liberandosi profondamente dai germi estranei, mantiene la sua efficacia, la sua specificità come virus.

VI.

È evidente che questi nuovi corollari preludono ad un metodo di depurazione rapida del vaccino, ma, per poterlo fissare ed apprezzare colle volute garanzie, era necessario intraprendere uno studio accurato e minuzioso, non solo a prova costante della verità dell'asserto, ma anche per conoscerne esattamente le condizioni ed i limiti del successo.

Fu ciò che, per invito del prof. Gosio, io intrapresi e che forma oggetto di queste esperienze.

Nelle ricerche utilizzai vaccini di diversa provenienza. Il procedimento seguìto in questo studio fu il seguente: esaminare il vaccino appena raccolto, sottoporlo all'azione della temperatura, studiarne giornalmente le variazioni del contenuto batterico e provarne poi l'attività specifica.

Le temperature a cui sottoposi i vaccini furono di 37° C. e di 40° C. I diversi vaccini o provenivano da Istituti vaccinogeni privati o erano preparati da me stesso nei laboratori della Sanità pubblica. Per i vaccini preparati da me, seguii sempre la solita tecnica di preparazione. In alcuni casi, seguii fino allo scrupolo, e con tutto il rigore, le regole di pulizia e di asepsi: in qualche altro caso, trascurai un po', a bella posta, l'osservanza scrupolosa di queste norme, con il determinato scopo di avere un vaccino assai inquinato, ossia assai ricco di germi, poichè, nel caso speciale delle mie ricerche, mi era necessario esperimentare tanto su vaccini con scarso quantitativo di germi, quanto su vaccini con ricchissima flora batterica.

La pratica seguita nella preparazione dei vaccini fu sempre la stessa. Rasa la superficie ventrale o dorsale della vitella, si procedeva ad una lavatura accurata con acqua calda e sapone, a cui seguiva un altro lavaggio con batuffoli di garza ed acqua distillata e sterilizzata. Quindi innesto della semente, applicazione di un grembiale di bucato. Fra il 5° ed il 7° giorno, generalmente al 6°, raccoglieva col metodo del raschiamento il vaccino, che riponeva in scatola di vetro sterilizzata e pesata. Quindi passava la polpa vaccinica (dopo averla pesata) dalla scatola in mortaio di porcellana sterilizzato, aggiungea, in proporzioni diverse, per le varie esperienze, acqua distillata e glicerina Price sterilizzata, triturava accuratamente, passava a traverso a finissimo staccio sterilizzato alla fiamma e raccoglieva la linfa glicerica in grosso vetro da orologio pure sterilizzato, da cui distribuiva, con piccolo cucchiaino, in tubetti sterilizzati tutti di una stessa dimensione, che venivano immediatamente chiusi e paraffinati. Con un tubetto eseguiva subito delle culture per avere un criterio del contenuto

batterico del vaccino al momento della raccolta. Gli altri tubi poi venivano riposti e conservati, parte in un refrigerante che segnava la temperatura dell'acqua Marcia corrente (15° C.), parte in stufa esattamente regolata a 37° C, parte a 40° C.

Come ho detto, nelle varie esperienze, mutai le proporzioni di glicerina ed acqua aggiunte alla polpa vaccinica: e ciò nel determinato scopo di studiarne la influenza o meno sul processo di depurazione.

Nello studio della flora batterica dei diversi vaccini, seguii la solita tecnica per l'isolamento dei vari batteri e per il conteggio. Dapprima, nelle prime esperienze eseguii culture in diversi mezzi nutritivi: adoperai, così, brodo, gelatina, agar, agar glicerinata. Ma mi accorsi ben presto che il mezzo migliore e preferibile, sotto tutti i rapporti, era l'agar semplice o glicerinata, in piastre, che metteva a sviluppare, parte in termostato a 37°, parte alla temperatura ambiente, facendo poi una media delle colonie sviluppate. Il conteggio lo eseguii sempre dopo 48^h-72^h di incubazione. Trascurai le culture anaerobiche.

Studiato il contenuto batterico della linfa vaccinica glicerinata, il suo modo di comportarsi per rispetto alla temperatura, ne passava a controllare l'attività. Quindi procedetti ad una serie di esperienze in bianco: esperienze cioè che, indipendentemente dalla polpa vaccinica, miravano a dimostrare la azione della glicerina, influenzata dalla temperatura, sui batteri più comuni: e che consistevano nel sottoporre a diverse temperature, non più vaccini, bensì glicerina sola in tubi in cui erano stati distribuiti batteri diversi, come particolareggiatamente esporrò in seguito.

Tracciato così il piano seguìto, vengo senz'altro alle esperienze.

(*Continua*).

III.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
Diretta dal Prof. L. CONCETTI

Ricerche cliniche e sperimentali sopra un caso di meningite cerebro-spinale in un bambino di 40 giorni. Contributo alla biologia del meningococco

per il Dott. P. SORGENTE, Assistente.

(*Continuaz. e fine, v. num. prec.*).

Ed ora qualche considerazione sui fatti sinteticamente esposti con la maggiore chiarezza che mi è stata possibile.

Abbiamo visto che il diplococco isolato dal liquido dei ventricoli cerebrali, per la disposizione sua nelle cellule di pus, per il modo di comportarsi rispetto ai comuni liquidi coloranti, e per i suoi caratteri fisiologici e culturali, risponde in tutto a quelli che si danno come proprii

del meningococco di Weichselbaum. Senonchè, accettando per poco i due tipi di meningococco stabiliti dal Pflaunder, e volendo ad uno di essi riferire il nostro, ricavato dai ventricoli, si vede subito che esso non può far parte nè del tipo Weichselbaum, nè del tipo Jäger-Heubner.

Non può far parte del tipo Weichselbaum perchè, pur avendo dato in agar a becco di flauto a 37°, rare coloniette come gocciole di rugiada, si è colorato poi benissimo col Gram, si è sviluppato in gelatina e in brodo a 18° C., si è presentato nei preparati dalle culture in brodo in ammassi ed in catene. Nè può far parte del tipo Jäger-Heubner, cui invece, possiamo bene riferire il diplococco isolato dal pus della puntura lombare, perchè ne ha, infatti, tutti i caratteri, e cioè si presenta in aggruppamenti, in ammassi, in catenine; si è colorato col Gram, ha dato in agar, accanto a colonie isolate, patine più o meno spesse; si è sviluppato bene a 18° su gelatina, in brodo, su patate, nel latte.

Ora il fatto che il diplococco isolato dal liquido dei ventricoli, non è stato identificato con alcuno di quelli ritenuti come i tipi noti, non ci autorizza di certo a ritenere che di meningococco non si tratti, e tanto meno a creare un nuovo tipo.

A prescindere dalle molteplici considerazioni che in appresso faremo, ho già detto in principio del lavoro come anche il mio maestro professore Concetti, e poi il mio collega dottor Longo, riscontrarono in uno stesso meningococco, isolato dallo stesso malato, tutte le differenze costituenti i due tipi stabiliti dal Pflaundler, ed altre ancora.

Queste differenze erano in rapporto con le diverse condizioni di vita in cui il meningococco si trovava, ed io stesso ho potuto confermarle, e dimostrarne più notevoli ancora, studiando le modificazioni che la vita saprofitica, i vari terreni di cultura, l'età, la temperatura, la vita parassitaria, e il liquido cefalo-rachideo normale sono stati capaci di produrre sui caratteri morfologici e biologici dei quattro diplococchi isolati dalle diverse fonti.

Coteste modificazioni sono state già estesamente esposte, e credo perciò di potermi dispensare dal tornarvi su.

Per il diplococco isolato dal liquido ventricolare è senza dubbio interessante notare che esso ha nei varî stadî di vita saprofitica per cui è passato, subìto tali e sì notevoli modificazioni nei suoi caratteri morfologici e culturali, che non due, ma parecchi tipi si potrebbero da esse creare, se lo studio rigoroso e coscienzioso fattone, non desse la certezza che si è avuto da fare sempre con lo *stesso unico microrganismo*.

Meno profonde, ma pur sempre notevoli furono le modificazioni subite, sotto l'influenza dei medesimi fattori, dal diplococco isolato dal sacco meningeo spinale.

E qui faccio considerare che, in fondo, la differenza fra le due sor-

genti da cui i due diplococchi provenivano, sta nella ricchezza del liquido cefalo-rachideo.

I diplococchi isolati dal naso e dall'orecchio, mostrarono modificazioni degne di nota nei loro caratteri morfologici e culturali solo dopo un invecchiamento di tre mesi; ma senza dubbio le maggiori modificazioni furono prodotte dal loro prolungato soggiorno nel liquido cefalo-rachideo.

Esse meritano una parola speciale, anche perchè, ch'io sappia, non sono state fin qui osservate da altri.

Come si legge al n. 36 delle tavole sinottiche, il diplococco del naso, che aveva dato in agar a becco di clarinetto sempre patine più o meno spesse, uniformi (V. fig. 3), dopo tre mesi di soggiorno nel liquido cefalo-rachideo normale, diede in agar coloniette, nella maggior parte, grandi come piccole capocchie di spillo, grigie, iridescenti, in tutto simili alle coloniette ottenute direttamente dal liquido dei ventricoli cerebrali, e solo alquanto più grandi: rispettivamente più piccole di quelle ottenute dal liquido della puntura lombare (V. figure 1, 2, 5).

Lo stesso diplococco del naso preso, invece, dalla cultura in brodo, di età eguale a quella del liquido cefalo-rachideo, ha sempre dato patine uniformi, più o meno spesse.

Si può ritenere che altrettanto si sarebbe ottenuto dal diplococco dell'orecchio che, per ragioni da me indipendenti, non fu potuto studiare sotto questo punto di vista.

Dai fatti fin qui esposti, credo si possano trarre le seguenti deduzioni:

Innanzi tutto possiamo ritenere che, nel nostro bambino, l'infezione ha, con grande probabilità guadagnato la cavità cranica, da una parte a mezzo dei linfatici della pituitaria, e attraversando i fori della lamina cribrosa dell'etmoide, dall'altra per il condotto uditivo.

Questo concetto patogenetico è ammesso da molti, per esempio dal Medin (che è stato fra i primi), dal Netter, ecc.; ed è fondato, in gran parte sulle osservazioni del Netter stesso, dello Scherer e di altri; i quali riscontrarono il meningococco nel muco nasale dei loro meningitici.

Lo Scherer (1) nel corso di una epidemia di meningite cerebro-spinale ha costantemente trovato in 18 casi nel muco nasale del suoi malati (sia fresco che disseccato sui fazzoletti) il *diplococcus meningitidis intercellularis di Weichselbaum.* In 5 casi seguiti da morte egli ritrovò nell'essudato meningeo lo stesso meningococco, e perciò consiglia di eseguire la ricerca del meningococco nel muco nasale, in tutti i casi di meningite cerebro-spinale, aggiungendo che essa riesce tanto più facilmente positiva, quanto più vicina all'inizio della malattia si pratica.

(1) Central. Bl. f. Bakteriol., I. Abtheil, 18 April 1895.

Senza contestare il valore di questo mezzo di ricerca dello Scherer certo non gli si può dare rigorosa importanza scientifica e pratica, essendo noto che assai varia è la flora batterica che abita ordinariamente le cavità nasali, e che in prima linea c'è il pneumococco e lo streptococco, tanto affini al meningococco.

Ad ogni modo è un'indagine che, riuscendo positiva, ha il suo valore.

E perciò noi non possiamo non assegnare tutta l'importanza che merita al reperto di un diplococco nelle cavità nasali ed auricolari del nostro bambino, tanto più che siamo riusciti a dare ad uno di essi quasi gli stessi caratteri culturali e morfologici del meningococco isolato dal liquido ventricolare, riproducendo ad un dipresso, artificialmente *in vitro*, le condizioni di vita in cui quest'ultimo si trovava.

E giunti a questo punto, io mi domando: in che cosa differisce il diplococco da noi isolato dal naso e dall'orecchio del bambino dai comuni, banali diplococchi che noi ritroviamo e coltiviamo in tante contingenze?

In un mio studio sulle vulvo-vaginiti delle bambine, che non è ancora completo, io ho potuto isolare e coltivare, nella gran maggioranza dei casi, un diplococco che, nei preparati a fresco, mi si presentava intra ed estracellulare, a forma di gonococco; mi dava nei brodi e negli agar le stesse culture del diplococco del naso e dell'orecchio del nostro bambino, mi si colorava col Gram, era patogeno per i conigli.

Dopo ripetuti passaggi in agar, mi ha dato molte volte non più patina spessa, uniforme, ma coloniette rotondeggianti od ovali, della grandezza di una capocchia di spillo o di una piccola lente.

Ho avuto anche delle culture perfettamente uguali a quelle ottenute (nell'agar e urina a becco di clarinetto) dal meningococco ventricolare, vecchio di un mese, ripreso dalla cultura in gelatina per infissione; ne ho avute altre uguali alle culture dello stesso meningococco ventricolare stato un mese a 18° C.

Cotesto diplococco delle vulvo-vaginiti, lo si è battezzato col nome di pseudogonococco, come molti altri germi in batteriologia, ma, se invece che dalla vagina della bambina, provenisse dalle meningi cerebrali e spinali (dati i suoi caratteri morfologici) potrebbe chiamarsi senz'altro meningococco.

Ne differisce, è vero, per i suoi caratteri culturali nei comuni mezzi di cultura (agar) perchè, infatti, dà di primo acchito una patina spessa e polposa, invece che coloniette a gocciole di rugiada; ma dopo tutte quelle trasformazioni e quei cambiamenti da noi notati nei caratteri culturali del meningococco isolato dai ventricoli; dopo aver visto che il diplococco del naso è stato capace di darci una cultura di meningococco presso che tipica, si può, a rigore di logica, assegnare importanza ai mutabili carat-

teri culturali e morfologici di questi vari diplococchi, tanto da costituirne delle specie a sè?

A noi pare di no.

Troppe specie e sottospecie di germi sono state, pur troppo, create in batteriologia coi soli criterî di esperimenti di laboratorio, che alcuni vorrebbero, più che mettere a servizio della Clinica, sostituire ad essa.

Però i frequenti insuccessi di verità che escono trionfanti dalla prova di laboratorio, e che naufragano nella Clinica, dovrebbero ammonire che si batte falsa strada.

A parte la considerazione che l'animale di esperimento quasi sempre non può riprodurre esattissimamente, come è necessario, le molteplici condizioni dell'uomo malato, sta di fatto poi che, con gli artifizî di laboratorio, per quanto ingegnosi, non si può riuscire a riprodurre tutte le condizioni svariatissime dell'ambiente in cui i germi si trovano o si possono trovare.

Ora evidentemente nessuno può disconoscere che coteste condizioni dell'ambiente devono avere grandissima importanza, senza dubbio la maggiore, sulla vita di essi germi, e sulle molteplici manifestazioni che ad essi si collegano.

E come varie sono le condizioni che i germi possono trovare nell'ambiente esteriore, altrettanto varie sono le condizioni che essi trovano nell'organismo umano differenti non solo da individuo ad individuo, ma anche da regione a regione dello stesso individuo su cui possono attecchire.

Questi concetti semplici ed elementarissimi che tutti conoscono, bisogna dire poi che sono messi in dimenticanza quando si vedono create specie e sottospecie di un germe, solo per piccoli caratteri differenziali di forma o culturali, rilevati a volta con artifizî di laboratorio, e, peggio ancora, quando si pretende applicarle alla Clinica.

Ma, a prescindere da queste considerazioni, che potrebbero sembrare anche una inopportuna digressione, sta in fatto che, grazie alle recenti interessantissime ricerche sul proto, meta e paratrofismo dei germi, che tendono a dare alla batteriologia una orientazione assai più scientifica, oggimai è ammessa la trasformazione dei germi, in rapporto alle loro condizioni di vita, e, per alcuni di essi, è dimostrata.

Dopo le prime ricerche del Gasperini, che potè dimostrare che l'actynomyces che vive nell'ambiente e il b. della tubercolosi che vive solo ed esclusivamente negli esseri viventi, sono (fino a prova contraria) la stessa cosa, viene fra le prime, la dimostrazione che ha dato il Concetti della forma actinomicotica di un b. della difterite isolato da una laringite cronica con sintomi clinici tali da far pensare ad un croup difterico a decorso prolungato.

Questa forma actinomicotica egli potè riportare, mercè vita anaerobica, alle forme ed alle apparenze culturali abituali del bacillo di Loëffler, ed al suo potere patogeno ed alla sua attività tossinogena caratteristica.

Importantissimi sono poi gli studi del Casagrandi sul bacterio della morva da cui ottenne una forma tipicamente ramificata, dopo averlo abituato a vivere su dischetti di caolino imbevuti di una soluzione leggermente glicerica e salata, e che ritornava presto al tipo di bacterio nei comuni terreni nutritizi; sui similtifi gasogeni ($H_2 S$) che potè con opportuni artifizi vedere sviluppati sotto forma tipicamente filamentosa, formanti colonie non più foliari, ma ramificate e bitorzolute, e poi assumere, riportati sui comuni substrati nutritizi, i caratteri del bacterium Zopfii, e divenire capaci, pur non essendo patogeni, di conferire alle cavie ed ai conigli la proprietà di produrre un siero che agglutinava il bacillo di Eberth (come un siero di animale immunizzato verso il bacillo di Eberth genuino) sino alle proporzioni di 1 : 1,000,000,000.

Ed egualmente importanti sono gli studi dello stesso Casagrandi su varie forme di bacillo di Eberth, che in determinati terreni salini, assumevano una forma filamentosa, e producevano colonie non più foliari, ma ramificate, simili a quelle del bacillo Zopfii.

Queste forme non mostravano più azione patogena, ma erano capaci di immunizzare gli animali verso il bacillo di Eberth. Esse stesse non si agglutinavano più col siero di animali immunizzati verso il bacillo di Eberth, nè con quelli trattati col bacillo Zopfii, in proporzione inferiore a 1 : 150,000.

E da ultimo mi piace citare i lavori del Martoglio e del Valenti dallo stesso Casagrandi ispirati e guidati, i quali poterono, con opportuni mezzi, rendere patogeni alcuni similtifi, colisimili, pseudodifterici e pseudotubercolari innocui, stabilendo così, per questi germi, un nesso indiscutibile fra la loro vita meta e paratrofica.

Ho voluto accennare brevemente a questi lavori, perchè da essi sorge spontanea una domanda: se dunque è stato dimostrato lo stretto legame fra germi che per caratteri morfologici, biologici, culturali, patogeni, sembrano tanto lontani, come si può fare poi tipi a sè di tutte quelle forme appartenenti alla grande famiglia dei diplococchi, basandosi su caratteri differenziali di assai minore entità?

Io credo di avere dimostrato che, per lo meno il meningococco, debba ritenersi come un diplococco dell'ambiente, che acquisti gli speciali caratteri che gli si attribuiscono quando viene ad attecchire sulle meningi cerebro-spinali, e sopratutto, forse, in presenza del liquido cefalo-rachideo.

Ritengo ancora che qualcosa di simile debba rappresentare il pneumococco ed il gonococco, e che, ad ogni modo strettissima deve essere la parentela fra essi ed il meningococco.

Mi riserbo di discutere più avanti i caratteri differenziali fra pneumococco e meningococco, volendo fare prima brevi osservazioni sulle esperienze da me eseguite.

*
* *

I diplococchi isolati dalle varie sorgenti furono dunque provati nel loro potere patogeno in vari periodi ed in diverse condizioni di loro vita.

Assicuratomi con le prime tre esperienze che il meningococco isolato dai ventricoli cerebrali era patogeno per i conigli, in una prima serie di ricerche, volli vedere quale appoggio sperimentale si potesse dare al concetto espresso dal mio collega dott. Longo, che cioè il meningococco si esalti in vita saprofitica e che questo ne è un carattere specifico (1).

Questo concetto dell'esaltamento del germe egli lo basa sopratutto sul fatto che il meningococco, trasportato a vivere sui comuni terreni solidi di cultura, e precipuamente sull'agar a becco di clarinetto, dopo pochi passaggi, dà, invece delle originali coloniette piccole a gocciole di rugiada, patine spesse, estese in superficie, polpose.

Orbene, ottenute queste patine, dopo 6 giorni di vita saprofitica in brodo, dal meningococco vissuto nel liquido ventricolare 37 giorni (e che dava ancora in un primo passaggio in agar, le piccole coloniette come capocchie di spillo) io emulsionai quelle patine in 6 c. c. di cultura in brodo, e le inoculai (come è detto nell'esperienza 4ª) nel peritoneo di un coniglio di gm. 720, più piccolo quindi del secondo coniglio, con cui doveva andare confrontato, e che pesava gm. 1300.

Il coniglio morì dopo 6 giorni, invece che dopo 24 ore.

Il 5° coniglio, anche più piccolo del 2°, inoculato anch'esso con 7 c. c. di cultura in brodo del meningococco, vissuto per circa 20 giorni, attraverso vari passaggi, in buone condizioni di saprofitismo, morì egualmente dopo 6 giorni, e non dopo 24 ore.

Il 6° coniglio del peso di gm. 900, inoculato con ben 13 c. c. di cultura in brodo, in cui erano state emulsionate parecchie patine polpose e spesse, morì dopo 25 giorni.

Esso presentò in 8ª giornata un ascesso sottocutaneo nel punto di inoculazione, e all'autopsia si riscontrò un nodulo caseoso nel peritoneo parietale e pus in vescica, negli ureteri, nei bacinetti.

Il 7° coniglio, cui furono inoculati nel peritoneo, in confronto del primo, 10 c. c. di cultura in brodo del meningococco vissuto saprofitica-

(1) Dott. A. Longo. *Contributo allo studio del diplococco intracellulare di Weichselbaum e Jäger e della meningite cerebro-spinale epidemica nei bambini.* Policlinico, gennaio 1901, fasc. 1-2, pag. 76 e 84.

mente, in vari terreni solidi e liquidi, ben 75 giorni, morì dopo 12 giorni, in condizioni di forte denutrizione, presentando un ascesso sottocutaneo nel punto d'inoculazione, e una raccolta purulenta in corrispondenza di una delle fratture: ricorderò che da tutti questi focolai furono coltivati diplococchi aventi i caratteri morfologici e culturali brevemente descritti nelle tabelle.

Il primo coniglio, invece, che era stato inoculato con altrettanti c. c. di liquido ventricolare fresco, morì dopo 30 ore.

Così pure nelle esperienze 8ª e 9ª si vede che, mentre il meningococco, appena uscito da vita parassitaria (e presentante negli agar a becco di clarinetto patine esili e colonie puntiformi) uccide l'animale dopo 12 ore, quello fatto vivere un certo tempo in vita saprofitica, e che dava già negli agar patine estese, spesse, polpose, e nessuna colonietta piccola, uccise animali di eguale peso circa due giorni dopo.

Nell'esperienza 10ª infine, si vede che, mentre le cavie inoculate col meningococco isolato dal peritoneo e dal sangue del cuore del coniglio, muoiono dopo 12 e dopo 10 ore, quelle inoculate col meningococco proveniente direttamente dal liquido ventricolare, vissuto saprofiticamente in brodi e in agar mesi due e mezzo, sopravvissero.

Voglio ricordare che anche quest'ultimo meningococco, a differenza di quello con cui si paragonava, aveva dato in agar a becco di clarinetto, patine uniformi, estese in superficie, con qualche colonietta isolata nei punti dove lo strato di agar era molto sottile.

Da questa prima serie di esperienze risulterebbe quindi che la vita saprofitica, piuttosto che esaltare, ha attenuato il potere patogeno del meningococco da me studiato, e che esso avrebbe quindi obbedito alle leggi che governano la maggioranza dei germi noti quando, uscendo dal paratrofismo, si avviano per gli stadî di meta e prototrofismo.

Nè qui mi si può obbiettare, specialmente per alcune esperienze, l'invecchiamento del germe, perchè allora cade da sè il significato di esaltamento che si vuol dare alle patine spesse, rigogliose, uniformi, in confronto di quelle esilissime e delle coloniette più o meno puntiformi o a gocciole di rugiada.

E poichè appunto sotto quest'ultima forma si sono presentate le culture del meningococco da me studiato, quando maggiore si è rilevato il suo potere patogeno, sono io, per questo, autorizzato a stabilire un nesso sicuro fra l'aspetto delle culture e potere patogeno?

Credo di no, come dimostrerò più avanti.

I medesimi fatti risultano presso a poco dalle tre esperienze eseguite col meningococco isolato dalla puntura lombare.

Anche lì si vede, nell'11ª esperienza, che il meningococco vissuto in

brodo 20 giorni a 37°, e 20 giorni a 15°-20° (e che si potrebbe considerare quindi vecchio), inoculato nella quantità di c. c. 6, uccide un coniglio di gm. 680 in 5 giorni, facendo rilevare all'autopsia un ascesso sottocutaneo nel punto d'inoculazione, e pus in vescica.

Ripreso dal sangue del cuore di questo coniglio, e tenuto in brodo a 37° per 24 ore, uccide un eguale coniglio con minore quantità di cultura (4 c. c. in 3 giorni, esperienza 12ª).

Ripreso ancora dal sangue di questo coniglio, e tenuto in brodo a 37° per 24 ore, uccide un eguale coniglio con 2 c. c. di cultura in 12 ore.

Evidentemente quindi il meningococco isolato dalla puntura lombare, si è venuto sempre più esaltando in vita parassitaria, presentando sempre in agar patine esili, con predominio di coloniette piccole puntiformi.

Il diplococco isolato dalle cavità del naso, e vissuto 86 giorni sia in brodo, sia su patate, si è mostrato patogeno per i conigli, come risulta dalle esperienze 14ª e 15ª.

Lo stesso diplococco, vissuto tre mesi in brodo, è stato ancora capace di uccidere un robusto coniglio di gm. 1400 in 15 giorni con 2 c. c. e mezzo di cultura in brodo (esper. 16ª). Anch'esso (come il meningococco dei ventricoli, di già attenuato nel suo potere patogeno, e quindi non più capace di uccidere l'animale per setticoemia acutissima) ha prodotto noduli purulenti nel peritoneo, e raccolte purulenti in corrispondenza dei focolai di frattura.

Quanto facilmente questo diplococco abbia ripreso il suo potere patogeno primitivo, appena rimesso in buone condizioni di vita, lo mostrano le esperienze 17ª e 18ª, da cui risulta che il diplococco del naso, già vecchio di 100 giorni, dopo essere stato ringiovanito, per così dire, in un nuovo brodo, per 24 ore a 37°, è stato capace di uccidere un coniglio di gm. 1300 nella quantità di 2 c. c. nel peritoneo (esper. 18ª) e, a maggior ragione, un coniglio più piccolo con 4 c. c. (esper. 17ª).

Inoculata invece, come si è detto, la cultura originale di 100 giorni, nella quantità di c. c. 2 e mezzo, ad un coniglio di gm. 1400, l'ha ucciso solo dopo 15 giorni.

Gli stessi fatti si sono osservati col diplococco isolato dalle cavità dell'orecchio, come leggesi nelle esperienze 19ª e 20ª.

*
* *

Tutti gli animali fin qui adoperati, e cioè 21 conigli e 5 cavie, sono morti per setticoemia, essendo stato costante il reperto del diplococco nel sangue del cuore, da cui è stato sempre coltivato.

E le culture in agar a becco di clarinetto ricavate da questa fonte, hanno dato costantemente coloniette piccole, più o meno puntiformi e

confluenti, specialmente quando l'animale era morto per setticoemia acutissima in 12-24 ore.

Degno di nota è il fatto che, quando l'animale ha resistito più a lungo, è morto in condizioni di denutrizione o di marasma più o meno accentuate, e all'autopsia si è sempre trovato, oltre che una peritonite più o meno intensa, formazione di focolai purulenti in altre regioni, con reperto costante dello stesso diplococco che era stato inoculato nel peritoneo

Così nell'esperienza 6ª, in cui il coniglio, inoculato col meningococco ventricolare, morì dopo 25 giorni, noi si trovò una diminuzione di peso di gm. 170, e alla necroscopia un ascesso sottocutaneo nel punto d'inoculazione, un nodulo caseoso nel peritoneo parietale, abbondante pus in vescica, negli ureteri, nei bacinetti.

Il 7° coniglio, inoculato pure col meningococco dei ventricoli, morì dopo 12 giorni con una diminuzione di peso di gm. 200, e alla necroscopia, oltre che un ascesso del sottocutaneo nel punto d'inoculazione, si trovò raccolta purulenta in corrispondenza dei focolai di frattura

Il coniglio 11°, inoculato con il meningococco proveniente dalla puntura lombare, morì dopo 5 giorni con una diminuzione di peso di grammi 120 e presentò un ascesso nel punto d'inoculazione e pus in vescica.

Il coniglio 16°, inoculato col diplococco proveniente dalle cavità nasali, morì in 16ª giornata con una diminuzione di peso di gm. 250 e presentò noduli di pus caseoso, attaccati al peritoneo parietale e viscerale, e pus cremoso in corrispondenza del focolaio di frattura.

Uno dei conigli dell'esperimento 40° mostrò pus in vescica, e in 6 giorni diminuì di peso per 135 gm.

Questi fatti devono, credo, spiegarsi ammettendo che la penetrazione in circolo di questo diplococco deve essere molto facile, e che se, o per la forte resistenza che gli oppone l'organismo animale, o per condizioni peculiari di scarsa virulenza del germe, esso non riesce ad ucciderlo in poche ore, ha poi tempo di localizzarsi in qualche punto, e lì provocarvi un processo suppurativo, i cui effetti si associano al suo potere marantico.

Sono parecchie le osservazioni cliniche riferite comprovanti la presenza nel torrente circolatorio del meningococco, nel decorso della meningite cerebro-spinale epidemica.

Netter riferisce 5 casi in cui la cultura del sangue del cuore ha mostrato l'esistenza del meningococco, e tre casi in cui ha ottenuto lo sviluppo in cultura pura del meningococco stesso, in brodi seminati col sangue preso una volta dalle vene, e 2 volte dal polpastrello dell'indice prima della morte.

Fra gli studiosi italiani merita speciale menzione il Righi che, in uno studio molto accurato di alcuni casi (nel 1895) giunge all'afferma-

zione che la genesi ematogena della meningite sia il fatto più costante, e che i germi, dopo essersi localizzati alle meningi, continuino a svilupparsi nel sangue, mantenendo così e rinforzando il loro potere patogeno.

A seconda dei soggetti, e a seconda del carattere epidemico, la infezione del sangue può acquistare un'importanza diversa: nei singoli casi il maggior numero dei diplococchi si ha quando vi è febbre, e quando questa è molto alta. Il Righi, oltrechè nel sangue, ha rinvenuto il diplococco nelle urine e nelle feci.

Il reperto costante del diplococco nel sangue del cuore, da cui è stato sempre coltivato, in tutte le nostre 40 esperienze, su un bel numero di conigli e cavie, darebbe un valido appoggio sperimentale alle idee del Righi, e quindi è da consigliare nei casi di meningite cerebrospinale non tubercolare, la ricerca del diplococco anche nel sangue periferico.

Riuscendo positiva, essa non solo è di valido aiuto alla diagnosi, ma può perfino dispensare dalla puntura lombare che non pochi ancora evitano, ritenendola (certo esagerando) operazione non scevra di pericoli. Ad ogni modo quella fatta dal sangue è sempre una indagine più facile e alla portata di tutti, e può riuscire anche meglio di quella fatta dall'urina, per ragioni facili a comprendersi.

Quanto al potere marantico, è noto in quali condizioni di atrofia muoiono alcuni bambini affetti da meningite cerebro-spinale a decorso cronico da diplococco.

Coteste meningiti, fino a pochi anni fa, erano ritenute di natura tubercolare, anche perchè mancanti del reperto batteriologico.

La eliminazione del diplococco per le urine avrebbe anch'essa un appoggio dalle nostre esperienze 6ª, 11ª e 40ª. Anzi il reperto di pus più o meno abbondante in vescica, autorizza a credere che l'urina, come probabilmente la maggior parte dei liquidi organici, deve essere un eccellente terreno di cultura per il diplococco.

Ancora più interessanti sono, peraltro, i fatti osservati studiando l'influenza del liquido cefalo-rachideo sui vari diplococchi, sia perchè da essi risulta dimostrato che i diplococchi riscontrati nelle cavità del naso e dell'orecchio sono gli stessi che hanno prodotto la meningite nel nostro bambino, sia perchè quei fatti ci agevolano l'interpretazione e la spiegazione di altri che rimanevano alquanto oscuri.

È noto da un lavoro del Concetti che il liquido cefalo-rachideo esercita una decisa azione attenuatrice del potere patogeno di parecchi germi da lui studiati, fra i quali è compreso il pneumococco di Fränckel (1).

---

(1) CONCETTI. *Ricerche chimiche sul liquido idrocefalico dei bambini e della sua azione di fronte ad alcuni batteri patogeni.* — Bollettino della R. Accademia medica di Roma, 1897-1898, fasc. II.

Queste nozioni lasciavano quindi spiegare con difficoltà (pur dando la debita importanza alla tenera età del bambino, e alla sua scarsa resistenza) perchè il liquido contenuto nei ventricoli cerebrali (sede, secondo il reperto necroscopico della maggiore localizzazione dell'infezione) non avesse esercitata alcuna azione attenuatrice su essa.

Si aggiunga che il liquido doveva essere certo nel bambino, all'epoca della nascita, più abbondante del normale, vale a dire che un discreto idrocefalo interno doveva preesistere, dappoichè non si può ammettere che quello rilevantissimo, riscontrato al tavolo anatomico, si sia formato in soli 40 giorni, unicamente sotto l'influenza dell'infezione diplococcica.

Era perciò necessario indagare sperimentalmente l'azione sia breve che prolungata, del liquido cefalo-rachideo, specialmente sui diplococchi del naso e dell'orecchio, che non ne avevano risentito per nulla l'influenza.

Queste ricerche, per quello che riguarda il diplococco isolato dal naso, sono riferite nelle esperienze 21ª, 22ª e 23ª e poi nelle esperienze dalla 36ª alla 40ª.

Nella esperienza 21ª si vede come il diplococco proveniente dalle cavità nasali, vecchio di 4 mesi, dopo tre giorni che era stato tenuto nel liquido cefalo-rachideo, non è stato più capace di uccidere un coniglio di gm. 1260, come una stessa quantità di cultura in brodo.

Nella esperienza 22ª, invece, si vede che lo stesso diplococco del naso, un po' meno vecchio, dopo 10 giorni che era stato in liquido cefalo-rachideo a 37°, uccide in più breve tempo (24 ore) una cavia di gm. 600, rispetto ad una eguale quantità di cultura in brodo, ringiovanita in nuovo brodo per 10 giorni.

Nella 23ª esperienza, è saggiato il potere patogeno dell'identico diplococco della 21ª, ma dopo 10 giorni che era stato tenuto in liquido cefalo-rachideo, e non sui conigli, ma sulle cavie.

Vidi con sorpresa morire dopo 20 e 40 ore le due cavie inoculate con il liquido cefalo-rachideo, e sopravvivere entrambe le cavie inoculate con la cultura in brodo.

Risultava così da queste prime esperienze che, mentre il diplococco del naso, vissuto soli tre giorni in liquido cefalo-rachideo, si mostrava non più patogeno per i conigli, esso si mostrava invece per le cavie (malgrado un più lungo soggiorno nello stesso liquido cefalo-rachideo) più virulento del medesimo diplococco vissuto in brodo.

Questo fatto, come vedremo, è rimasto confermato nelle successive esperienze comparative fatte con gli altri diplococchi.

Nella esperienza 36ª è saggiato il potere patogeno dello stesso diplococco del naso, messo a vivere nel liquido cefalo-rachideo quand'era ancora dotato di forte potere patogeno (1 cmc. di cultura in brodo, ino-

culato nel peritoneo di un coniglio di un chilogramma lo uccideva in 12 ore), e dopo esservi stato tenuto ben tre mesi a 37°.

Tanto i conigli che le cavie inoculate sopravvissero, mentre lo stesso diplococco, vissuto 6 mesi e più nello stesso brodo, si mostrò ancora discretamente patogeno, avendo ucciso una cavia ed un coniglio alla dose di 2 cmc. nel peritoneo (37ª esp.).

Dunque il lungo soggiorno del diplococco del naso nel liquido cefalo-rachideo, aveva finito coll'annientarne il potere patogeno anche per le cavie, e l'esperienza 38ª ci mostra dippiù che esso non era stato capace di riprenderlo, anche riportato a vivere, per breve tempo, in buone condizioni di saprofitismo.

Soltanto dopo 4 successivi passaggi in vita saprofitica su agar, il diplococco riprese un discreto potere patogeno, avendo ucciso un coniglio di gm. 1100 con non meno di 2 cmc. di cultura in brodo nel peritoneo, e una cavia di gm 380 con non meno di cmc. 1 1|2 (39ª esp.).

Ora, se ben si riflette, io posso dire di avere presso a poco riprodotto sperimentalmente con le riferite esperienze sul diplococco del naso, quanto è probabile sia avvenuto nel caso del bambino da me studiato e quanto, forse, avviene in buona parte dei casi di meningite cerebro-spinale da diplo o meningococco.

Difatti un comune diplococco (quello del naso) con i riferiti caratteri culturali, morfologici, patogeni, dopo lungo contatto col liquido cefalo-rachideo, assume caratteri culturali che mal si distinguerebbero da quelli tipici del meningococco, e perde il suo potere patogeno tanto per le cavie che per i conigli, così come si riscontra nei meningococchi che ordinariamente si isolano e si coltivano dai malati di meningite cerebro-spinale. Ma abbiamo visto che una *non breve* vita saprofitica, in ottime condizioni, ridà al germe il suo potere patogeno, come mostra l'esperienza 39ª.

Ora, se questo è vero, è egualmente vero che il nostro diplococco ha ripreso il suo potere patogeno *anche mercè* la *vita parassitaria* nel coniglio, e un potere, per giunta, maggiore, come ci mostra l'esper. 40ª.

In essa, infatti, si vede che uguali animali sono rimasti uccisi, in più breve tempo, con molto minore quantità di cultura in brodo, proveniente dal sangue del cuore.

Per me quindi l'esaltamento in vita saprofitica del meningococco, trova il suo fondamento di vero in un fatto, comune a tutti i germi, quando capitino o li si portino a vivere da un ambiente sfavorevole in un altro propizio. Ora, il liquido cefalo-rachideo, se non si può dire abbia sul diplococco, che diventerà poi meningococco, quella decisa, subitanea influenza nociva che avrebbe trovata il Concetti, per i germi da lui studiati, è innegabile che un potere attenuante lo ha, ma in maniera lenta.

Ne segue che, se esso ha tempo di agire a lungo, può arrivare perfino a togliere al diplococco qualunque potere patogeno, dandogli i caratteri culturali tipici del meningococco che devono essere perciò interpretati *come caratteri degenerativi;* ma se, viceversa, il diplococco, o per la sua peculiare virulenza o per la scarsa resistenza che incontra da parte dell'organismo, lo uccide in breve tempo, noi lo ritroveremo molto più difficilmente con i caratteri culturali del meningocco, come quello che rappresenta un diplococco attenuato nella sua vitalità. E questa maniera di vedere è avvalorata anche dal fatto che solo quando il diplococco del naso si fu invecchiato in brodo di 4 e più mesi, cominciò a dare le piccole coloniette a gocciole di rugiada alla periferia di patine esili.

Lo stesso accadde del diplococco dell'orecchio. Ora, solo tenendo presenti coteste considerazioni, e inteso con queste restrizioni, si può, a mio credere, accettare fra i caratteri proprî del meningococco, quello di esaltarsi in vita saprofitica.

*
* *

Più difficile è, senza dubbio, la spiegazione della cresciuta virulenza che il diplococco ha mostrato per le cavie e non per i conigli, dopo un certo tempo di soggiorno nel liquido cefalo-rachideo.

Le esperienze circa l'influenza del liquido cefalo-rachideo sul meningococco della puntura lombare e dei ventricoli, hanno chiarito ancora meglio e confermato quanto è stato osservato per il diplococco del naso.

Vedemmo come il meningococco isolato e coltivato dal liquido dei ventricoli, si fosse esaltato grandemente nel suo potere patogeno attraverso gli animali (cavie e conigli).

L'azione del liquido cefalo-rachideo fu quindi sperimentata su di una cultura ricavata dal sangue del cuore di una cavia di gr. 300, morta dopo 12 ore dall'inoculazione di 2 cmc. di cultura in brodo nel peritoneo. Dando uno sguardo alle esperienze dalla 24ª alla 28ª, salta subito all'occhio questo fatto: che, mentre tutti i conigli inoculati con le culture in brodo, di 36 ore, di 10 giorni, di un mese, morirono, le cavie inoculate con altrettanta quantità di coltura, sopravvissero tutte.

Viceversa, mentre le cavie inoculate con le culture nel liquido cefalorachideo di 36 ore e di 10 giorni, morirono tutte meno una, i conigli, invece, sopravvissero.

Solo dopo un mese che il meningococco era rimasto nel liquido cefalo-rachideo, mostrò di avere perduto qualunque potere patogeno sia per i conigli che per le cavie; ma bastò riportarlo a vivere in brodo per 40 ore, perchè esso riprendesse subito la sua virulenza.

Una conferma clinica alla grande facilità con cui il meningococco

può riprendere la sua virulenza (se non l'ha perduta del tutto, e se per poco si sospendano o cessino di agire su esso le cause nocive che l'attenuarono) io la trovo nel caso 4° del lavoro del dott. Longo, che è anche riportato dal Concetti nella sua pregevole relazione sulle meningiti acute non tubercolari (1).

In quel caso è ricordato che il bambino, già convalescente, ebbe due recrudescenze meningitiche, in dipendenza entrambe di errori dietetici; e il Concetti nota giustamente che probabilmente devono essere stati i prodotti tossici, o tossici-infettivi di origine intestinale, quelli che hanno determinato una ripresa di virulenza da parte del meningococco non ancora scomparso dalle meningi, sia diminuendo le resistenze locali e producendovi condizioni favorevoli per il suo sviluppo, già arrestato, sia modificando la costituzione del liquido cerebro-spinale, e attenuandone o annientandone la sua azione protettrice.

Certa cosa è che, in seguito specialmente al secondo errore dietetico, forse più grave, con i sintomi meningitici, ricomparve il meningococco nel liquido cefalo-rachideo estratto con la puntura lombare.

Ritornando alle mie esperienze, ricorderò che anche sul meningococco estratto dal sacco meningeo-spinale, l'azione prolungata per un mese del liquido cefalo-rachideo in *vitro*, ha finito con annientarne il potere patogeno. Prima, però, di arrivare a questo stadio, il soggiorno del meningococco nel liquido cefalo-rachideo, si può dire abbia impartito al germe una virulenza maggiore per le cavie, nulla per i conigli.

Qual'è la spiegazione di tale fatto?

La risposta non è certo facile, a meno che non si voglia acquietarsi nella considerazione della varia suscettibilità dei diversi animali.

Ricorderò a questo proposito le esperienze dello Jemma, il quale trovò che il diplococco di Fränckel, il b. di Eberth e il carbonchio, rimangono esaltati nella loro virulenza, vivendo nel liquido cefalo-rachideo; e spiega questo fatto con la piccola quantità contenuta nel liquido cefalo-rachideo di sostanze dotate di potere battericida (sostanze proteiche e fermenti).

Per quello che riguarda i diplococchi da me studiati, io non potrei confermare in modo assoluto il concetto dello Jemma, e neppure quello che risulta dalle ricordate esperienze del Concetti, il quale, per altro, come abbiamo visto, ha osservato recentemente, assieme al Longo, in alcune speciali condizioni, l'esaltamento del meningococco nel liquido cefalo-rachideo.

---

(1) Atti della Sezione di Medicina infantile del XIII Congresso internazionale di medicina. Parigi, agosto 1900. Relazione pubblicata negli *Annales de Médec. et Chir. inf.*, 1900.

Mi limito, ad ogni modo, a far notare il fatto che non è indifferente di sperimentare con una specie di animali piuttosto che con un'altra, per giudicare sul potere esaltante o attenuante del liquido cefalo-rachideo.

* * *

Finalmente l'esperienza 31ª ci mostra come, per il meningococco isolato della puntura lombare, sono bastati 23 giorni d'influenza del liquido cefalo-rachideo, per annientarne il potere patogeno conservato, invece, nelle culture in brodo, specialmente per i conigli (1ª parte dell'esperienza 31ª).

Rimesso a vivere nel brodo per 48 ore, anche questo meningococco mostra di riprendere il suo potere patogeno per i conigli e non per le cavie (esper. 32ª).

Lasciandolo nel liquido cefalo-rachideo 56 giorni e poi riportandolo a vivere in brodo per 48 ore, esso riprende il suo potere patogeno, ma in modo evidentemente molto più attenuato, come risulta e dalla maggiore quantità di cultura necessaria per uccidere gli animali e dal più lungo tempo interceduto fra l'inoculazione e la morte (33ª esper.).

I ripetuti passaggi in vita saprofitica hanno mostrato di aumentare di poco la virulenza di questo meningococco (34ª esp.), mentre lo stesso, ripreso dal sangue del cuore di una cavia dell'esper. 33ª, si è mostrato notevolmente più virulento, massime per i conigli.

Resta quindi confermato, anche da queste ultime esperienze, che la vita saprofitica è capace di esaltare il potere patogeno del meningococco, ma ancora più lo è la vita parassitaria, sperimentata, però, non a contatto più o meno diretto, col liquido cefalo-rachideo, sia pure del coniglio.

Per le nostre esperienze noi consideriamo il soggiorno del meningococco nel liquido cefalo-rachideo *in vitro*, come riproducente presso a poco le condizioni sfavorevoli di parassitismo in cui esso si trova nell'uomo affetto da meningite cerebro-spinale; ma è ovvio pensare che altri fattori di attenuazione, oltre che il liquido cefalo-rachideo, devono qui entrare in gioco. Basterà pensare all'azione dei leucociti.

A me interessa ad ogni modo di avere dimostrato, e *credo bene per il primo*, dall'un canto come si debbano con tutta probabilità all'azione prolungata del liquido cefalo-rachideo sui comuni diplococchi, i caratteri morfologici e culturali che questi assumono e che di tanto rassomigliano a quelli descritti come proprî del meningococco; dall'altro canto, come il liquido cefalo-rachideo, se ha tempo di agire a lungo, finisce sempre con l'attenuare e anche col distruggere qualunque potere patogeno del diplococco produttore della meningite cerebro-spinale.

Quest'osservazione ci può spiegare come si possa nel liquido cefalo-rachideo di alcuni bambini, che abbiano sofferto o no una meningite, ritrovare il meningococco senza che questo dia segno di sè.

***

Mi rimane da ultimo a dare giustificazione del perchè dissi che anche il pneumococco deve considerarsi molto affine al meningococco, e perciò, come questo, semplice varietà dei comuni diplococchi. Quali sono, infatti, i caratteri differenziali che si assegnano fra il meningococco e il pneumococco?

1° Le meningiti da pneumococco, si dice, sono più gravi.

Ora, a prescindere dal fatto che anche molte meningiti da meningococco menano a morte, come nel caso nostro, sono poi svariatissime le condizioni di resistenza che il diplococco può trovare nell'organismo che aggredisce, e se da una parte queste, e sopratutto il liquido cefalo-rachideo, agiranno poco, e dall'altra è forte la virulenza iniziale di cui il diplococco è dotato, per condizioni opportune, trovate nell'ambiente da cui proviene, è facile spiegarsi la gravezza dell'infezione. E va da sè, quindi, la maggiore virulenza che addimostrerà negli animali di esperimento.

2° Spessissimo intracellulare il meningococco, quasi sempre estracellulare il pneumococco.

Secondo me questo carattere differenziale è legato unicamente alla maggiore virulenza del diplococco

Non può disconoscersi, infatti, che nella gran maggioranza dei casi delle meningiti mortali da meningococco, questo si trova abbondantissimo anche al di fuori delle cellule, il che sta a rappresentare una maggiore resistenza del germe a lasciarsi inglobare dalle cellule.

Quindi, ammesso che il pneumococco rappresenti una varietà di diplococco che (per molteplici ragioni non sempre bene determinabili) abbia acquistato un potere patogeno maggiore di quello che suole conseguire l'altra varietà che noi chiamiamo meningococco, tutte queste differenze cadono da sè.

3° Non è raro vedere il meningococco acquistare una forma lanceolata uguale a quella del pneumococco, e una capsula, come noi stessi abbiamo potuto constatare in culture dotate di notevole virulenza.

4° Oltre gli aggruppamenti più vari, il meningococco può presentare (e ne abbiamo visto un esempio bellissimo nel meningococco dei ventricoli stato un mese a 37°) aggruppamenti a catene semplici e lunghe, che si danno come proprie del pneumococco.

5° Vedemmo che anche il meningococco può dare patine esilissime eguali a quelle del pneumococco.

Ammesso poi che le colonie isolate a gocciole di rugiada si hanno, come abbiamo visto, per il lungo contatto del diplococco col liquido cefalo-rachideo, si comprende perchè, uccidendo il pneumococco in breve tempo, quella condizione non può verificarsi.

6° Le culture in brodo si presentano non raramente, e a lungo, limpidissime come quelle del pneumococco.

Così, infatti, erano le prime da noi studiate, che contenevano un meningococco mostratosi patogeno per i conigli.

7° In gelatina, per infissione, il nostro meningococco isolato dalla puntura lombare, ha dato uno sviluppo, se non perfettamente a chiodo, certo molto simile.

8° Nei comuni mezzi di cultura, il meningococco da me isolato e coltivato, sia dalla puntura lombare che dal liquido dei ventricoli cerebrali, è vissuto lungamente anche in condizioni sfavorevoli di vita (per es. 37 giorni a 10° nello stesso liquido dei ventricoli cerebrali con cui era stato estratto).

Perciò anche il carattere della poca vitalità del meningococco nei comuni terreni di cultura, non può avere grande valore come carattere differenziale.

Per tutti i riferiti caratteri di affinità, invece, io credo razionale pensare che meningococco e pneumococco rappresentino non tipi a sè veri e proprî ma semplici varietà dei comuni diplococchi dell'ambiente; e precisamente il primo una varietà in degenerazione, il secondo una varietà esaltata.

Lo stesso è logico ammettere per il gonococco, i cui caratteri speciali sarebbero modificazioni apportate dallo speciale ambiente in cui è vissuto.

S'intende, però, che questi ultimi concetti vanno dimostrati un po' più ampiamente di quello che io, per l'indole del mio lavoro, abbia potuto fare.

Però vi è tutto un complesso di considerazioni e di osservazioni che, credo, possano sin d'ora farli accettare come dimostrati.

E le semplificazioni che ne deriverebbero, specialmente per quello che riguarda l'etiologia e la patogenesi della meningite, sarebbero parecchie.

Non si possono, per es., negare le forme associate, mà con i concetti finora dominanti, si è costretti a parlare di meningiti meningo-pneumococciche quando ci si trova davanti una meningite cerebro-spinale piuttosto grave che rivela nel liquido cefalo-rachideo forme che rassomigliano più al meningococco, e altre che si avvicinano più al pneumococco.

Perchè, invece, non pensare che il diplococco che ha aggredito quell'organismo, dotato di notevole virulenza, avendovi trovato buone condizioni di sviluppo, tende ad esaltarsi sempre più, e ad assumere la forma che alla sua maggiore virulenza è legata, quella cioè del pneumococco?

Chiamiamo pure meningococco un diplococco, in genere, poco virulento produttore della meningite cerebro-spinale, e chiamiamo pneumococco un diplococco più virulento, riproducente per i suoi caratteri morfologici, l'agente della pneumonite, ma solo per comodità di terminologia, e non con la pretesa che siano due germi diversi l'uno dall'altro, con caratteri tipici speciali a ciascuno.

Alla stregua di questi concetti, ecco le nostre

CONCLUSIONI.

1° Il così detto meningococco di Weichselbaum-Jäger, è suscettibile di svariatissime modificazioni morfo, biologiche e culturali, in rapporto con la sua età, con i vari terreni di cultura, con le condizioni di vita in cui si trova.

2° Deve ammettersi che moltissime altre devono essere le condizioni dell'ambiente (non certo tutte determinabili, e tanto meno riproducibili con gli artifizî di laboratorio) capaci di modificare i caratteri del diplococco della meningite cerebro-spinale epidemica, la quale resta perciò una malattia infettiva delle più varie.

3° Non è giusto stabilire tipi e varietà di diplococchi sulla base di caratteri differenziali molto labili e non bene netti, precisi e costanti, fra l'una e l'altra varietà.

4° Il meningococco da me isolato sia dal liquido dei ventricoli cerebrali, che dalla puntura lombare, ha mostrato lunga vitalità nei comuni mezzi culturali, e si è notevolmente esaltato in vita parassitaria attraverso i conigli e le cavie.

5° Deve ritenersi, per tutte le ragioni addotte, che il diplococco isolato e coltivato dalle cavità nasali e dell'orecchio, è quello stesso che ha prodotto la meningite cerebro-spinale nel bambino.

6° Resta così confermato che le cavità nasali, e il condotto uditivo devono considerarsi il più frequente atrio d'ingresso per l'agente produttore della meningite cerebro-spinale epidemica primitiva.

7° Nel corso della meningite cerebro-spinale è bene fare culture dal sangue del dito, o meglio di una vena superficiale, come pure dalle urine, perchè, data la grande tendenza del diplococco ad invadere il torrente circolatorio, e ad esserne eliminato per i reni, è facile di isolarlo dalle riferite sorgenti.

8° Il diplococco da me isolato dal naso, dopo tre mesi di soggiorno nel liquido cefalo-rachideo, ha acquistato caratteri culturali molto simili a quelli presentati dal meningococco isolato e coltivato dal liquido dei ventricoli cerebrali.

9° È lecito dedurre da ciò che si devono probabilmente all'influenza del liquido cefalo-rachideo i caratteri che si descrivono come proprii del meningococco di Weichselbaum, i quali devono considerarsi come *caratteri degenerativi.*

10° Il liquido cefalo-rachideo esercita un'azione attenuatrice del potere patogeno del diplococco della meningite, ma abbastanza lentamente.

11° Il tempo necessario e sufficiente perchè quest'azione deleteria si esplichi , deve essere in rapporto, da un lato con la maggiore o minore virulenza iniziale con cui il diplococco guadagna le meningi cerebro-spinali, dall'altra con la resistenza dell'organismo che esso incontra.

12° È logico pensare che se il diploccoco aggredisce l'organismo dotato di una virulenza eccessiva, in modo da ucciderlo prima che il liquido cefalo-rachideo, assieme alle altre forze protettrici, abbiano tempo di agire, non si potranno riscontrare nel diplococco stesso le modificazioni morfologiche, culturali e di virulenza che quei fattori sono capaci di produrre.

13° I diplococchi da me studiati, coltivati nel liquido cefalo-rachideo, prima di perdere completamente il loro potere patogeno, si sono mostrati per le cavie più virulenti degli uguali diplococchi coltivati in brodo, e viceversa è accaduto per i conigli.

14° Gli stessi diplococchi, divenuti inattivi, dopo un certo tempo che erano stati tenuti nel liquido cefalo-rachideo, trasportati di nuovo in brodo, ripresero il loro potere patogeno: tenuti più a lungo nel liquido cefalo-rachideo, lo ripresero molto più lentamente, e solo dopo ripetuti passaggi in vita saprofitica.

15° Questo potere patogeno, in maniera anche più accentuata, essi ripresero in vita parassitaria, inoculati nel peritoneo degli animali.

16° L'agente patogeno della meningite cerebro-spinale detta epidemica è per me un diplococco che ha caratteri variabilissimi, in dipendenza di un complesso di condizioni che è difficile di determinare tutte.

17° Possiamo solo dire che le meningiti da diplococco avente i caratteri morfologici e culturali descritti come proprii del meningococco, decorrono ordinariamente con maggiore mitezza e sono più suscettibili di guarigione; e che le altre da diplococco dotato di tutti i caratteri del pneumococco, decorrono con maggiore gravezza e tumultuarietà, e menano ordinariamente a morte.

18° Esistono, però, fra queste forme, nessi molto stretti, tanto che l'una può diventare l'altra in condizioni speciali di vita; e non è raro vedere, in uno stesso caso di meningite cerebro-spinale, varie forme di diplococchi, che si devono ritenere appunto come forme di passaggio, non essendo giustificato ritenerle appartenenti a germi diversi.

19° Questa concezione unitaria dell'agente patogeno della meningite

cerebro-spinale epidemica, oltre a semplificare il concetto etiologico, è poi consentanea alle leggi sull'influenza dell'ambiente che governano anche i microrganismi, e trova, per analogia, un valido sostegno nelle recenti nostre conoscenze sul para, meta e prototrofismo di alcuni germi.

20° I catarri purulenti dai genitali, specialmente da diplococchi, nelle gestanti, vanno curati a rigore, perchè oltre le svariate infezioni, essi possono essere causa nel neonato di una meningite cerebro-spinale.

Prima di chiudere il lavoro, mi è grato esprimere la mia riconoscenza al mio maestro prof. Concetti, per avermi concesso lo studio e l'illustrazione del caso, e per averne approvato pienamente le conclusioni.

Roma, ottobre 1901.

SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

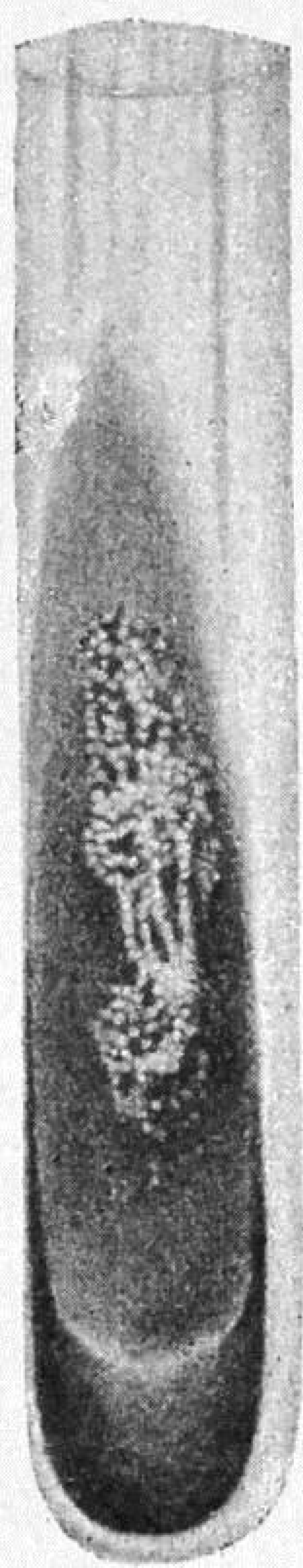
Culture in agar glicerinato.

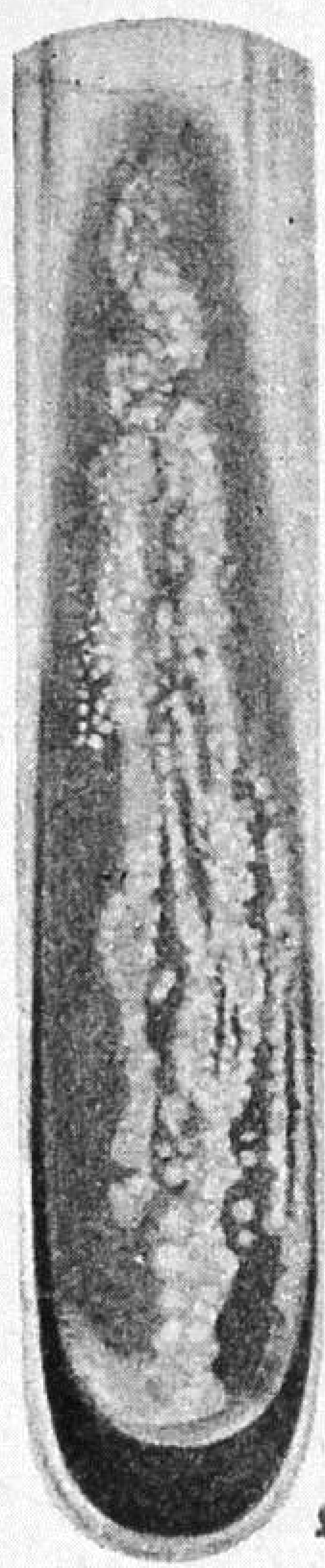
Fig. 1. — Cultura originale di 24 h. dal liquido estratto dai ventricoli laterali.
Fig. 2. — Cultura originale di 24 h. dal liquido estratto con la puntura lombare.
Fig. 3. — Cultura di 24 h. dalle cavità interne del naso.
Fig. 4. — Cultura di 24 h. ricavata da una cultura in brodo innestata col liquido originale dei ventricoli e tenuta in termostato a 37° C. per un mese.
Fig. 5. — Cultura di 24 h. ricavata da una cultura di liquido cefalo-rachideo normale innestato col diplococco del naso e tenuta in termostato a 37° C. tre mesi.

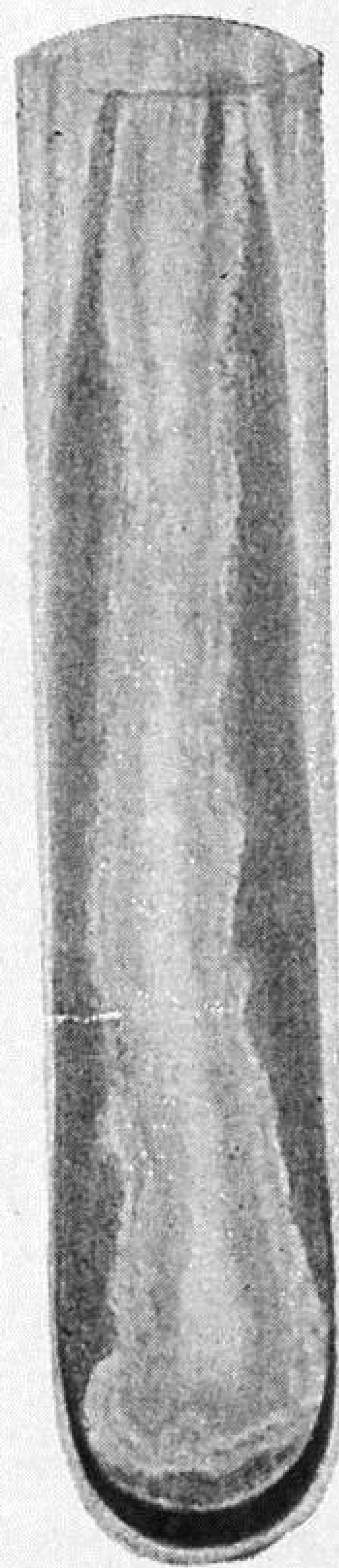
Preparati microscopici.

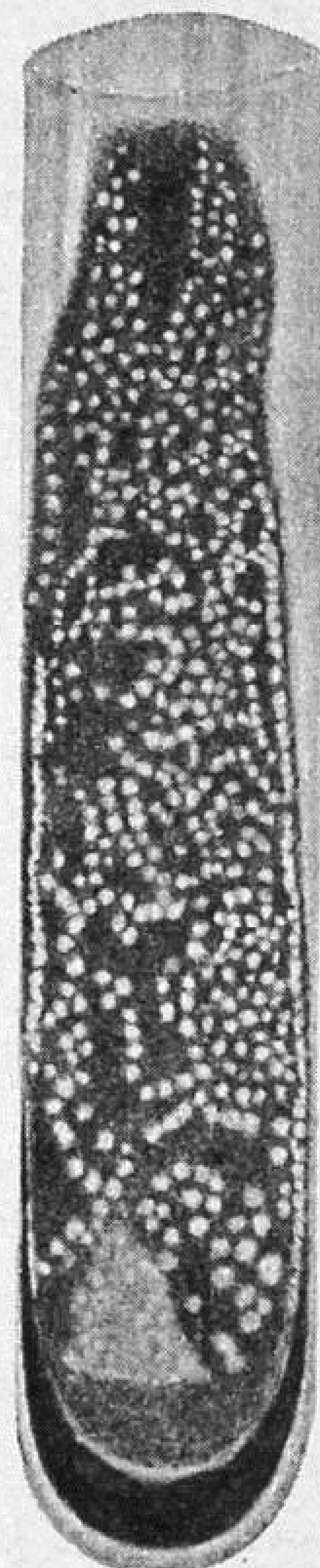
Fig. 6. — Dal liquido estratto con la puntura lombare.
Fig. 7. — Dal liquido estratto dai ventricoli cerebrali.
Fig. 8. — Dal brodo di 24 h. innestato col liquido dei ventricoli cerebrali.
Fig. 9. — Dallo stesso brodo tenuto un mese a 37° C.
Fig. 10. — Dal brodo innestato col liquido dei ventricoli cerebrali tenuto un mese a 18° C.
Fig. 11. — Dal brodo di 24 h. innestato con ansa di platino strisciata sulle cavità interne del naso apparentemente sane.
Fig. 12. — Diplococco del naso tenuto in liquido cefalo-rachideo tre mesi a 37° C., e che ha dato in agar la cultura disegnata al n. 5.
Fig. 13. — Dal brodo di 24 h. innestato con ansa di platino strisciata sulle cavità interne dell'orecchio apparentemente sane.

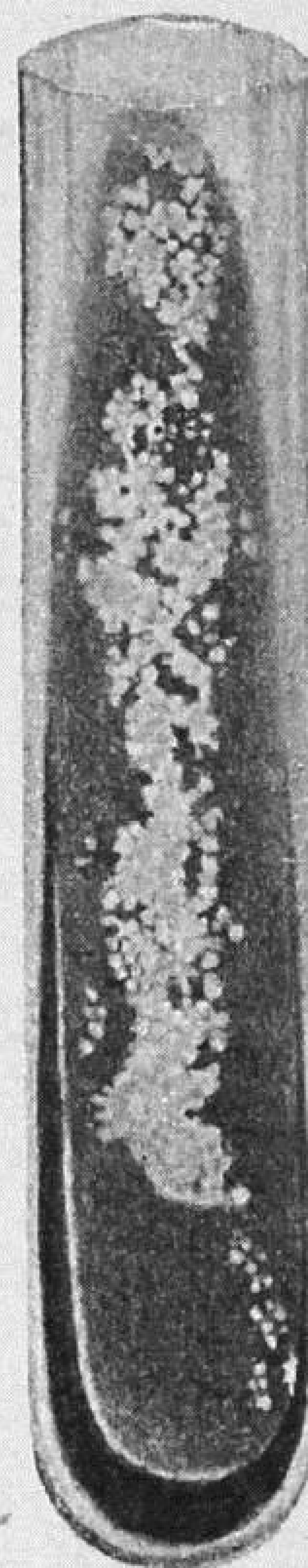
Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*
(44)

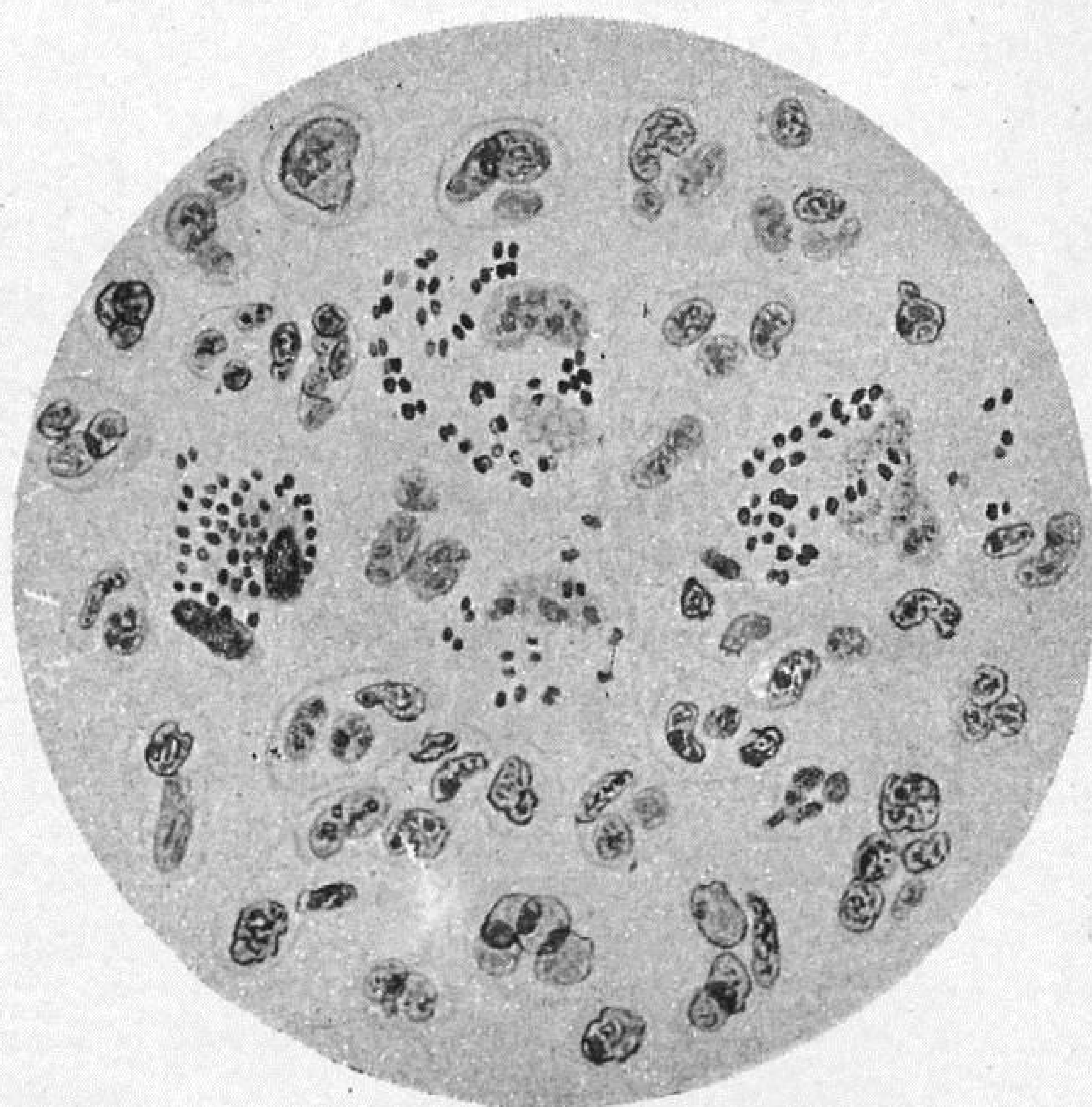

FIG. 1.

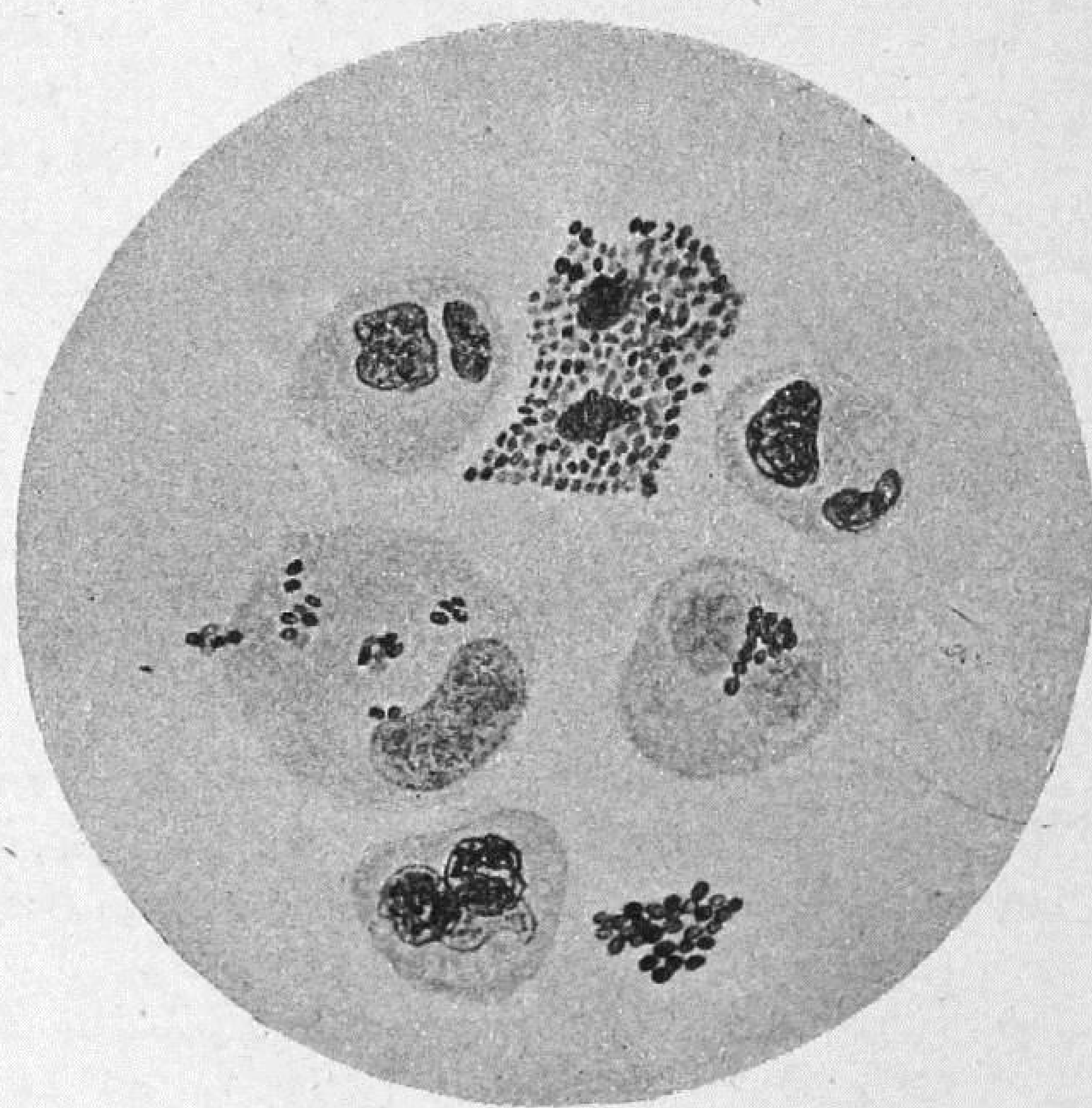

FIG. 2.


FIG. 3.


FIG. 4.


FIG. 5.


FIG. 6.


FIG. 7.

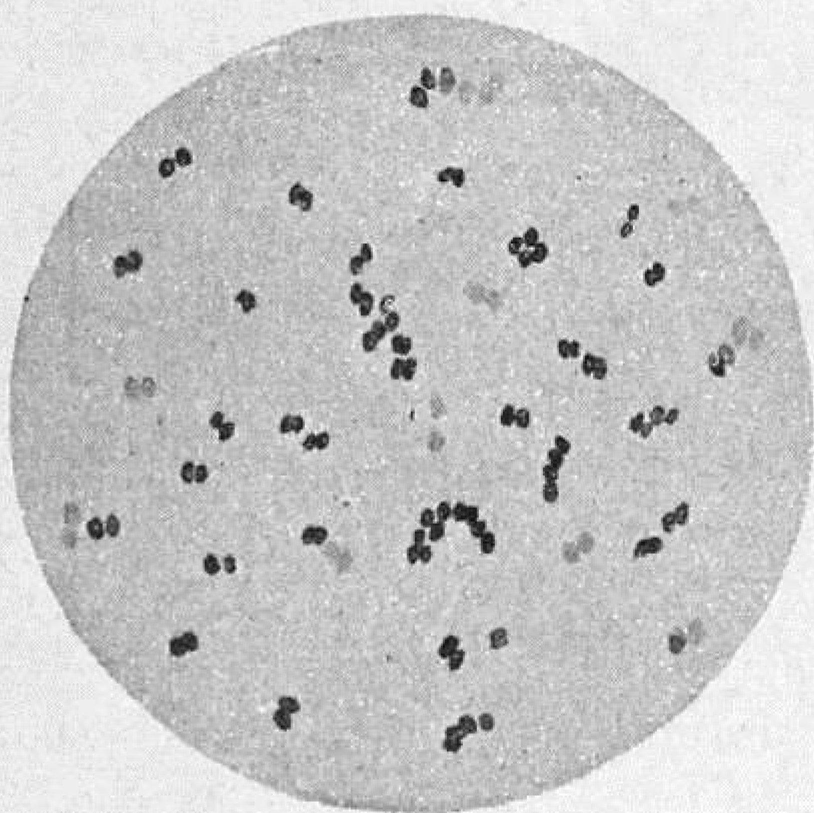


Fig. 8.

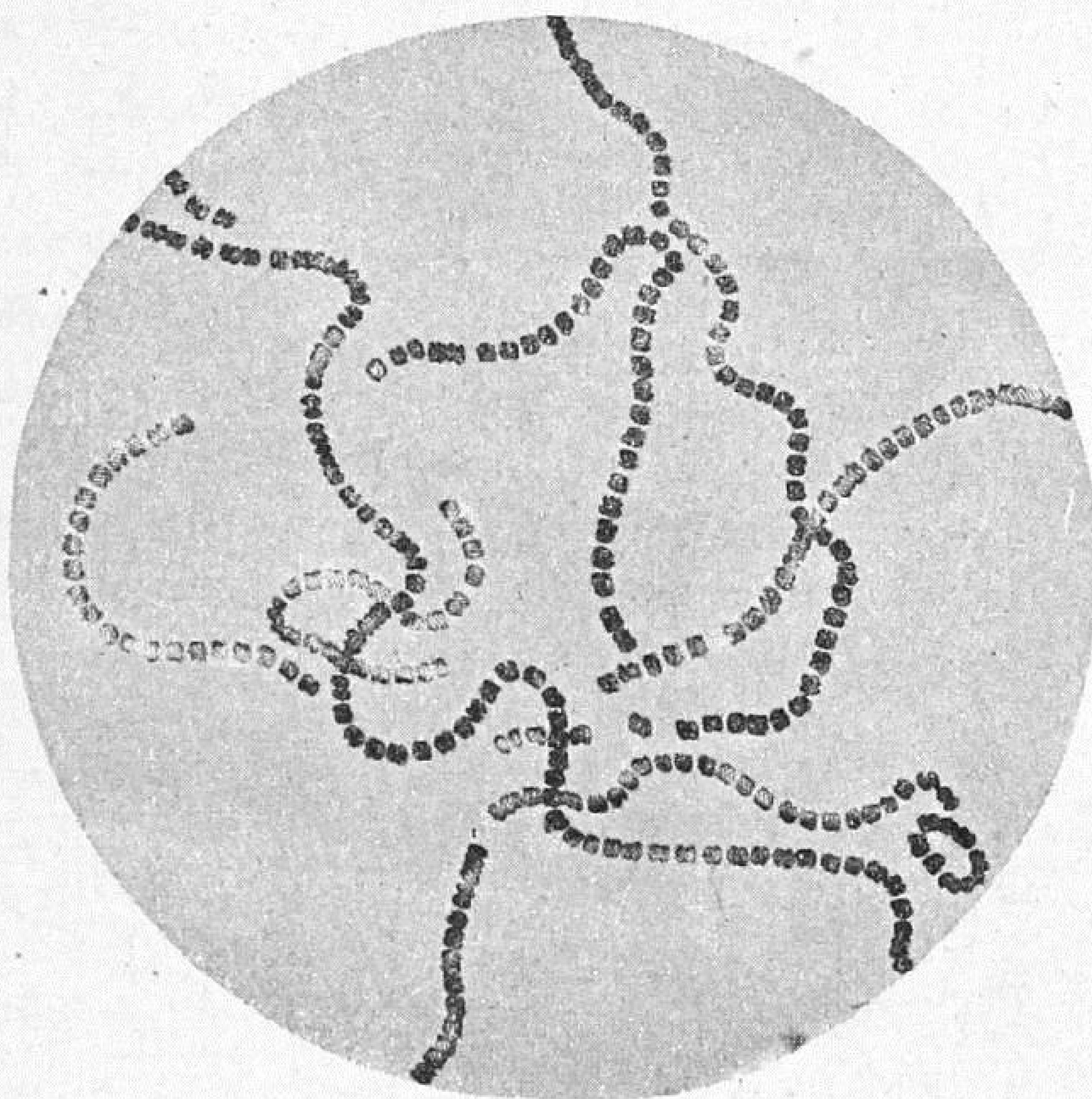


Fig. 9.

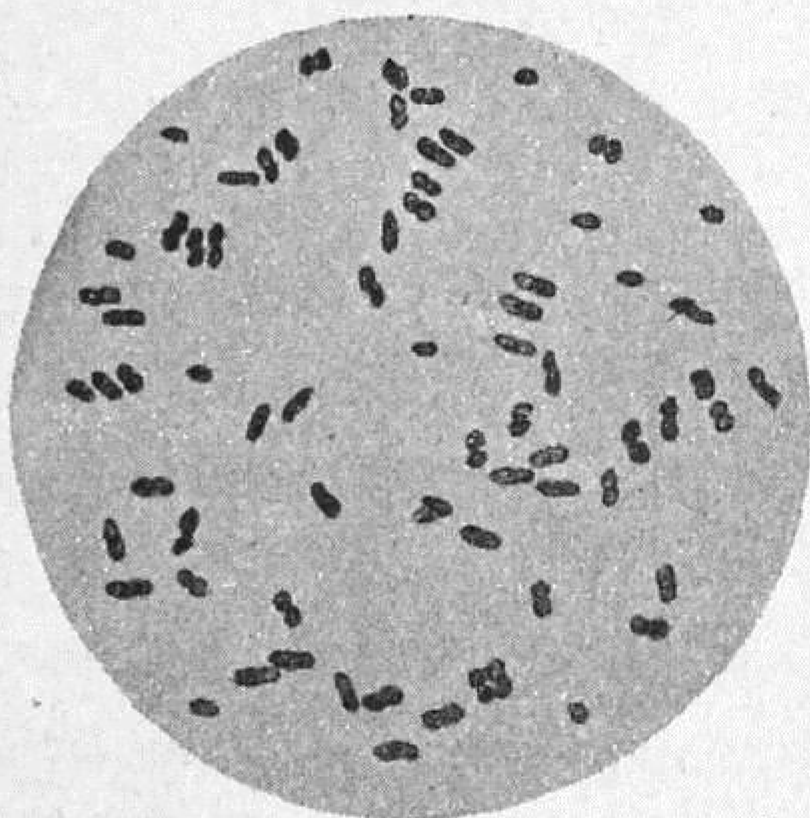


Fig. 10.

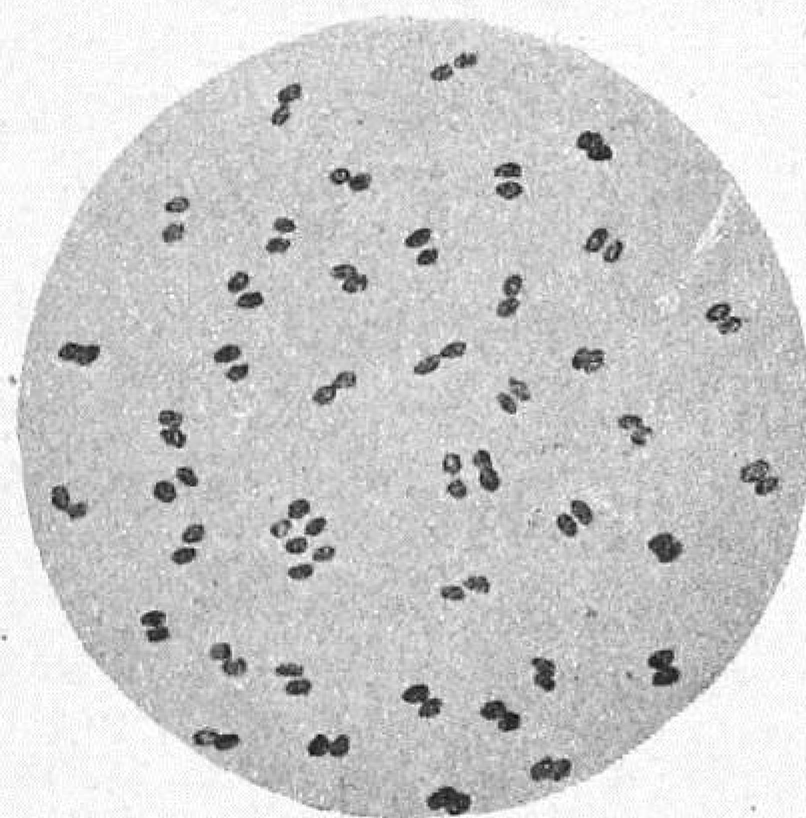


Fig. 11.

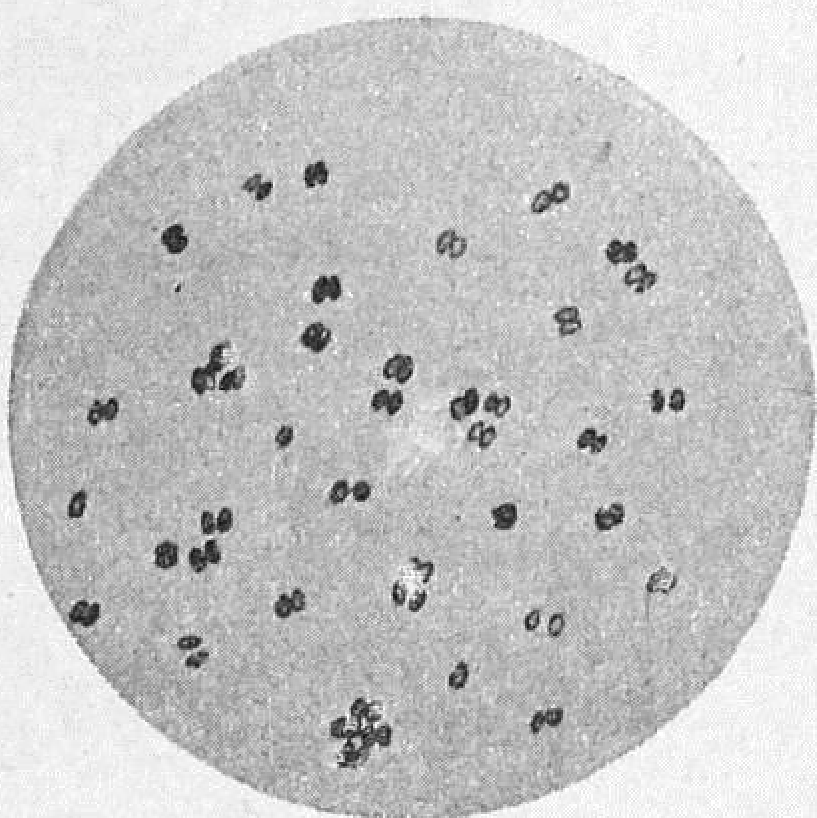


Fig. 12.

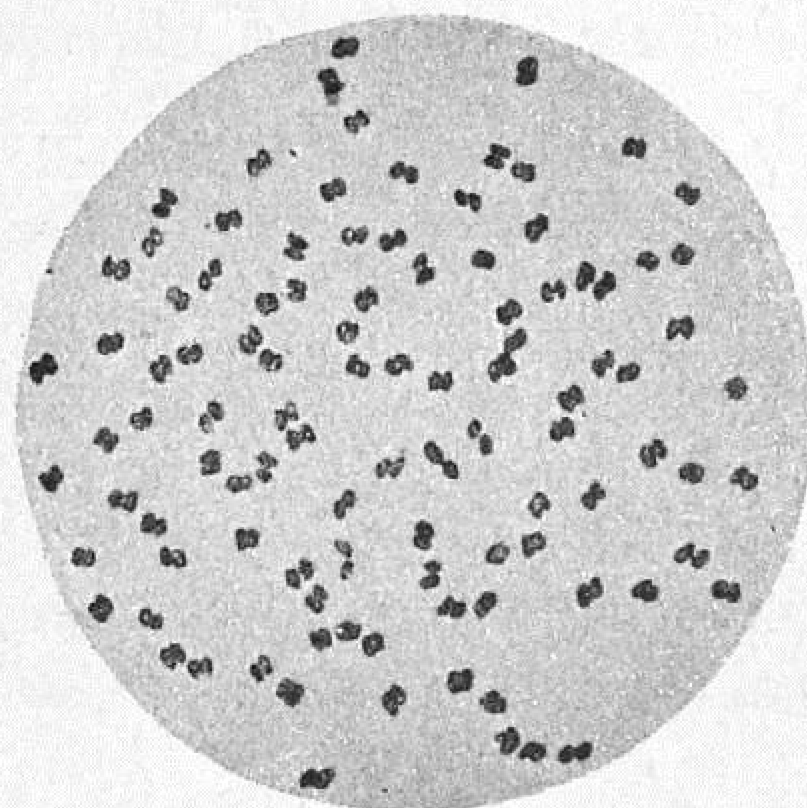


Fig. 13.

Anno IX. Roma, settembre 1902 Vol. IX-M. (fasc. 10).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI PATOLOGIA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PALERMO

Ricerche batteriologiche in sei nuovi casi di noma

per il prof. A. TRAMBUSTI.

Nell'anno decorso comunicai alla Società siciliana d'Igiene alcune mie ricerche su di un caso di noma in cui riuscii ad isolare, dal confine della gangrena, un piccolo bacillo non dotato di movimento, resistente alla decolorazione col metodo di Gram e facile a coltivarsi sui comuni terreni di nutrizione (1).

Con questo bacillo, messo in condizione di associazione con altri microrganismi (stafilococchi, streptococchi, protei), riuscii a riprodurre il noma nel coniglio.

I conigli infatti a cui furono praticate, tanto nella mucosa nasale quanto in quella gengivale, le inoculazioni di brodocultura del bacillo da me isolato, morirono dal 15° al 33° giorno, profondamente denutriti e con focolai gangrenosi che dal punto d'inoculazione, si estendevano oltrechè alle parti molli anche alle ossa sottostanti.

Nonostante i buoni resultati ottenuti, non mi credetti autorizzato a ritenere il bacillo da me isolato come specifico di questa forma morbosa, sia perchè le mie ricerche si riducevano all'osservazione di un solo caso, sia perchè i pochi

(1) Vedi, per tutti gli altri caratteri biologici e culturali, la memoria pubblicata precedentemente: TRAMBUSTI, *Sulla etiologia del noma.* Policlinico, vol. IX-*M*, Gennaio 1902.

autori che mi avevano preceduto, non avevano mai ritrovato il bacillo da me descritto e che ha solo qualche carattere di somiglianza col bacillo α isolato dal Comba (1) in uno dei suoi casi.

In base quindi ai risultati miei e a quelli ottenuti dagli altri autori, conclusi che il noma non doveva considerarsi come una malattia specifica ma come una forma di gangrena la quale può essere determinata da vari microrganismi patogeni in associazione con le specie microbiche facili a riscontrarsi nelle cavità del nostro organismo comunicanti con l'esterno.

A confermare questa ipotesi nella quale convengono lo Charrin e il Comba viene ora un lavoro del Longo (2) il quale, in un caso di noma, in cui non potè però eseguire la necroscopia, isolò un bacillo facile a coltivarsi nei comuni terreni nutritivi e ad azione fortemente necrosante.

***

Dall'anno passato ad oggi, per la gentile concessione del Consiglio di amministrazione dell'ospedale di San Saverio e per la cortesia del prof. Tusa che sopraintende al servizio sanitario di quel nosocomio, ho avuto la possibilità di studiare altri sei casi di noma (3).

In cinque dei casi studiati il noma si manifestò in individui già deperiti per malattie pregresse o in corso.

Una volta (I) il noma comparve in un individuo cachettico che aveva sofferto di morbillo 16 mesi prima; una volta (II) in seguito ad un ascesso; due volte (III e V) nel decorso di una gastro-enterite; un'altra volta (VI) come successione di una stomatite ulcerosa. Solo in un caso, nel IV, si manifestò primitivamente in un individuo che si trovava in ottime condizioni di salute. In questo infermo, che fu l'unico che mi fu dato di osservare al primo manifestarsi della malattia, potei costatare che la ulcerazione si era iniziata primitivamente dalla mucosa. Questo quarto caso è particolarmente interessante perchè è uno dei pochi, che non essendo preceduti nè accompagnati da nessun'altra localizzazione morbosa, possono considerarsi come forme pure di noma. Esso dimostra come per lo svilupparsi della malattia non sia sempre necessario un grave stato di deperimento dell'organismo.

---

(1) Comba. *Osservazioni cliniche, istologiche e batteriologiche in sette casi di noma delle guancie.* Sperimentale, archivio di biologia, anno LIII, 1899. fascicolo 2.

(2) Longo. *Reperto batteriologico in un caso di noma.* Policlinico, volume IX-*M*, Maggio 1902.

(3) Sento il dovere di ringraziare il Consiglio di Amministrazione e il Sopraintendente dell'ospedale per avermi dato l'occasione di portare un contributo alla etiologia di una forma morbosa che in generale si considera come assai rara, e ringrazio vivamente anche il collega dott. Paolo la Manna che mi avvertì sempre, con cortese premura, tutte le volte che venne ricoverato qualche caso che mi poteva interessare.

In questo caso che terminò senza neppure le solite complicazioni polmonari così facili a riscontrarsi nel noma e senza che la temperatura si elevasse mai al disopra del normale, fu notevole il progredire spaventoso del processo gangrenoso senza che si potesse costatare una reazione di qualche importanza da parte dei tessuti che stavano per essere invasi dai microrganismi.

In tutti i casi da me studiati la morte è sopravvenuta più o meno presto senza uno stretto rapporto con la estensione della gangrena.

Infatti nel IV caso, in cui la gangrena era estesissima, la morte avvenne dopo un mese, e dopo 17 giorni nel V caso, in cui pure la gangrena aveva assunto proporzioni considerevoli; mentre nel II e nel VI, gli ammalati morirono presto senza che la necrosi si fosse gran che estesa.

Il sopravvenire più o meno presto dell'esito letale sta invece evidentemente in rapporto col grado di deperimento in cui si trovavano gli ammalati antecedentemente alla comparsa del noma e con le complicazioni molteplici specialmente pleuro-polmonari e intestinali che sopravvengono dopo.

In alcuni dei casi riferiti (IV, V e VI) si ebbe, come ultima manifestazione, una streptococcemia grave e acutissima; mentre nel caso da me studiato nell'anno decorso, il noma terminò, con tutta probabilità, con una setticoemia data dal bacillo che avevo trovato e isolato dal confine della gangrena.

Nel riferire i risultati delle ricerche batteriologiche eseguite in questi sei casi farò precedere ad ogni serie di ricerche una breve storia clinica della malattia.

Credo inutile di entrare nei particolari della tecnica batteriologica da me seguita, che del resto è quella a cui ognuno deve ricorrere in una ricerca un po' delicata.

Dirò solo che le seminagioni furono fatte col sangue del cuore e col materiale ricavato dal confine della gangrena, tanto per la ricerca degli aerobi quanto degli anaerobi e su mezzi di nutrizione differenti e di differente reazione.

Feci anche esami culturali con materiale prelevato dal polmone e dalla pleura quando trovai gravi alterazioni polmonari e pleuriche e in questi esami rinvenni sempre a preferenza i comuni piogeni (stafilococchi, streptococchi) mentre ebbi sempre risultato negativo dall'esame culturale dei gangli linfatici che in questi casi apparvero sempre assai poco ingorgati.

Tutte le volte che si potè eseguire la necroscopia, i pezzi tolti al limite del focolaio gangrenoso furono fissati convenientemente per procedere poi alla colorazione dei tagli, sia per l'esame istologico, sia per la ricerca dei microrganismi nei tessuti.

Lo stesso fu fatto per i pezzi tolti dai vari organi.

L'esame delle sezioni fu fatto con molto scrupolo. Mi interessava infatti di determinare con esattezza quali fossero le forme microbiche del confine, e sopratutto di vedere se era possibile mettere in evidenza quelle forme spirillari che si trovano quasi costantemente nella stomatite ulcerosa e a cui, in questi ultimi tempi, si è attribuita una certa importanza nella etiologia del noma, dopo che

tra noma e stomatite ulcerosa il Guizzetti (1) ebbe dimostrato dal lato batteriologico e istologico quegli intimi rapporti che già il Bohn ed altri avevano rilevati clinicamente.

Ecco senz'altro i casi studiati:

I Caso. — M. Giovanni, da Palermo, di due anni e quattro mesi.

Il bambino, nato da genitori sani, aveva avuto il morbillo a 12 mesi. D'allora in poi era stato sempre di poca salute. Era infatti di costituzione gracilissima.

Il 22 Ottobre mi fu fatto visitare dalla madre per una ulcerazione non molto estesa su la mucosa gengivale in corrispondenza dei due incisivi mediani superiori, che la madre aveva tolti essendo vacillanti negli alveoli.

Col materiale tolto dal fondo della ulcerazione feci delle seminagioni e dei preparati per distensione sui vetrini. Consigliai dei lavaggi al permanganato e pregai fosse ricevuto nell'Ospedale insieme con la madre.

Seppi poi che la madre ne era uscita quasi subito col bambino: che questi era morto il 1° Novembre e che il processo gangrenoso si era esteso al naso.

Esami colturali:

1. colonie numerose di bacillo pseudodifterico;
2. id. id. di stafilococco piogeno aureo;
3. id. id. id. id. albo;
4. rare colonie di streptococco piogeno;
5. rarissime colonie di un bacillo grosso tozzo non patogeno.

Esame dei vetrini:

Bacilli fini resistenti al Gram. Cocchi. Filamenti di leptothrix. Spirilli.

II Caso. — C. Giovanna di ventidue mesi, da Palermo.

Nata a termine da genitori sani, non sofferse di alcuna malattia e fu allattata dalla madre fino al 14° mese.

Solo due settimane prima di essere ricevuta nell'ospedale dello Spasimo, dove entrò la mattina del 27 Dicembre, era comparso alla regione sottomascellare di destra, un piccolo ascesso che si aprì poi spontaneamente.

Però la bambina, che nelle due ultime settimane era stata assai sofferente, non migliorò affatto dopo l'apertura dell'ascesso; anzi andò sempre più deperendo e due giorni prima che entrasse nell'ospedale, la madre si accorse che le erano caduti gli incisivi inferiori, che l'alito era fetidissimo e che nella regione del mento era comparsa una chiazza nerastra grande qnanto un centesimo.

Quando esaminai la bambina, la trovai di costituzione scheletrica regolare, notevolmente denutrita e con un colorito della pelle spiccatamente cereo.

---

(1) Guizzetti. *Per l'etiologia e l'istologia patologica della stomatite ulcerosa.* Archivio per le scienze mediche. Vol. XXIII, n. 1.

In questo lavoro è particolarmente interessante, a proposito degli spirilli, il reperto constatato dall'Autore nei due casi studiati anatomicamente.

Egli ha trovato gli spirilli nel primo tratto del tessuto vitale al di là del limite dove terminano le forme bacillari.

Al mento si notava una chiazza necrotica nerastra assai estesa (V. Fig. I) che arrivava fino al labbro inferiore. Abbassando il labbro si notava la mancanza degli incisivi mediani inferiori. Il bordo alveolare era distrutto. Dalla bocca usciva un alito fetidissimo.

La bambina, non febbricitante e con un polso piccolo e frequente, si trovava in uno stato così grave da farmi rinunziare ad un più completo esame.

La bambina morì infatti la sera stessa della sua ammissione nell' ospedale.

Alla necroscopia, oltre i fatti sopra notati, si trovò il mascellare inferiore, nella sua faccia anteriore, completamente denudato delle parti molli e del periostio.

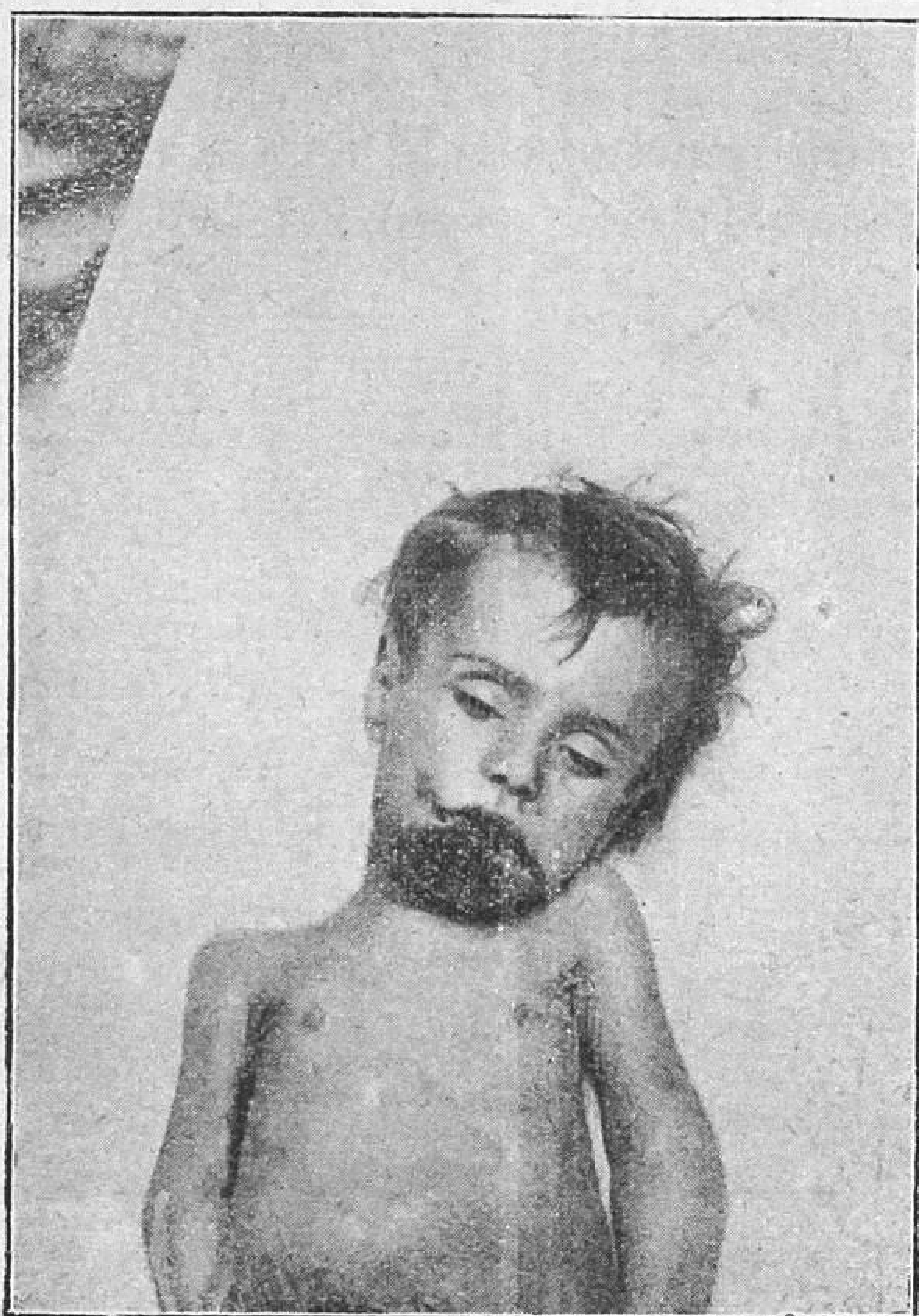


Fig. I.

Non si trovarono altre alterazioni nel resto della cavità orale nè nel faringe.

Nel pericardio si trovò una discreta quantità di liquido. Il cuore, pallido, conteneva dei grumi bianchi.

Nei polmoni non si trovò nulla di notevole tranne che una leggera ipostasi alla base di quello di sinistra.

Il fegato era di volume e di consistenza normale e solo in leggero grado degenerato in grasso. La cistifellea era piena di bile.

La milza alquanto aumentata di volume ma non diminuita di consistenza, era di colorito rosso bruno.

I reni presentavano solamente un lieve grado di degenerazione grassa.

Lo stomaco e l'intestino erano vuoti e anemici.

Esami culturali:

Dal cuore: I terreni nutritivi seminati col sangue del cuore rimasero sterili.

Dal confine della gangrena:

1. numerose colonie di stafilococco piogeno aureo;
2. rarissime colonie di streptococco piogeno;
3. numerose colonie di un bacillo sottile non patogeno, fondente la gelatina e colorabile col metodo di Gram. Sull'agar dà colonie grigiastre, trasparenti, poco rilevate;
4. alcune colonie bianche di cocchi assai grossi non fondenti la gelatina e non patogeni;
5. qualche colonia di proteus vulgaris.

Esame dei vetrini:

Bacilli sottili di vario aspetto, alcuni corti e riuniti quasi sempre a due e resistenti alla decolorazione col Gram; cocchi, filamenti di leptothrix e bacilli grossi affilati agli estremi.

Esame delle sezioni:

Con la colorazione col metodo di Weigert modificato da Guizzetti (1) si scorgono, al confine della gangrena, dei bacilli sottili assai numerosi. Fra di essi sono visibili anche vari gruppetti di cocchi.

III Caso. — M. Giuseppe di 7 anni da Palermo.

Fu ricevuto nell'ospedale dello Spasimo il 27 dicembre 1901. Nato da genitori sani, godette buona salute fino ai primi del Dicembre, epoca in cui fu colto da una gastro-enterite infettiva.

Durante la malattia, perdette il premolare superiore destro. Tale perdita, a quanto fu riferito dalla famiglia, fu seguita dalla comparsa di una chiazza nerastra sulla cute della guancia corrispondente.

Quando io visitai il piccolo infermo, due giorni dopo la sua entrata nell'ospedale, la guancia destra era assai tumefatta e al centro di essa si notava una chiazza necrotica della grandezza di un pezzo da dieci centesimi che nei giorni successivi si andò estendendo fino a raggiungere, all'epoca della morte che avvenne il 1° Gennaio 1902, la grandezza di un pezzo da 5 lire (V. fig. II).

Dal suo ingresso nell'ospedale, il bambino si mantenne in uno stato di depressione notevole. Il polso fu costantemente filiforme; la temperatura oscillò tra 37 e 37,8. L'alito fu sempre fetidissimo.

Alla necroscopia si trovò che il processo gangrenoso si estendeva a tutto lo spessore della guancia ed era più avanzato in corrispondenza della mucosa. Nel resto della cavità orale e nel faringe non si notò nessuna grave alterazione. Nel cuore si trovarono pochi grumi bianchi. Nei polmoni una leggera ipostasi dei lobi inferiori. Il fegato non presentava alterazione nè di volume, nè di colorito, nè di consistenza. Lo stesso può dirsi per i reni. La milza non era aumentata di

(1) Guizzetti. *Nuove ricerche batteriologiche nel noma.* Policlinico, vol. IV-C, fasc. 3.

volume. La polpa era di colorito e di consistenza normali. Lo stomaco e l'intestino erano vuoti ed anemici.

Esami culturali:

Dal cuore: I terreni nutritivi seminati col sangue del cuore rimasero sterili.

Dal confine della gangrena:

1. numerose colonie del bacillo da me descritto nel caso di noma che illustrai nella prima memoria;
2. numerose colonie di stafilococco piogeno aureo;
3. discreto numero di colonie di stafilococco piogeno albo;
4. numerose colonie di streptococco piogeno;
5. rare colonie di cocchi assai grossi non patogeni;
6. una colonia di un blastomiceta non patogeno.

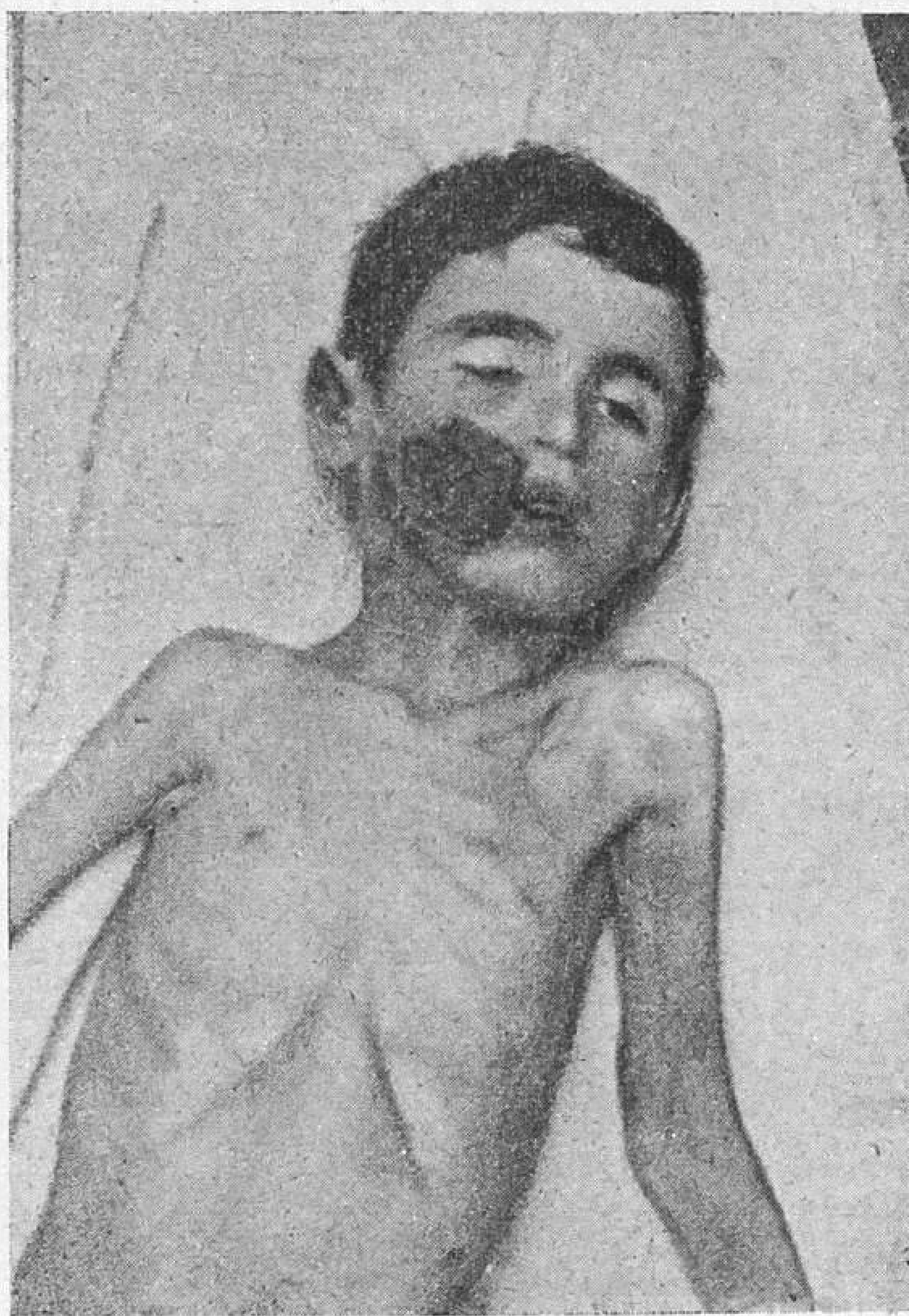


Fig. II.

Esame dei vetrini:

Numerosi bacilli corti e tozzi il più delle volte riuniti a due e resistenti alla decolorazione col Gram. Numerosi cocchi, filamenti di leptothrix e qualche forma di blastomiceta.

Esame delle sezioni:

Al limite della gangrena, verso il tessuto sano, si trovano numerosi piccoli bacilli e fra essi un discreto numero di cocchi colorabili col Gram. Col metodo di Weigert, modificato da Guizzetti, non si mettono in evidenza altre forme batteriche.

IV Caso. — C. Pasqua, di 10 mesi, da Palermo.

Nata da genitori sani e viventi, ha vari fratelli sani e robusti; godette sempre ottima salute fino al 23 gennaio decorso, epoca in cui la madre notò una leggera tumefazione sul labbro superiore a sinistra.

La piccola ammalata fu ricoverata nell'ospedale dello Spasimo il giorno 26 Gennaio.

Quando io la vidi, e fu il giorno stesso della sua ammissione nell'ospedale, la trovai di regolare costituzione scheletrica e di aspetto robustissimo. Il pannicolo adiposo era abbondante, bene sviluppate erano le masse muscolari; la cute rosea e l'espressione degli occhi vivace.

Nulla, che potesse richiamarvi l'attenzione, riscontrai all'esame degli organi toracici e addominali.

La temperatura era normale.

Sul labbro superiore, a sinistra, si notava una tumefazione assai rilevante e al centro di essa una chiazza necrotica ricoperta da croste ematiche. La necrosi interessava tutto il labbro e più specialmente in corrispondenza della mucosa. Anche la mucosa gengivale di quel lato era ulcerata.

Il giorno 30 Gennaio, nonostante i ripetuti e accurati lavaggi con soluzione di permanganato, la necrosi si estese a gran parte della guancia sinistra e continuò ad estendersi nei giorni successivi in modo spaventoso.

È da rilevarsi il fatto che nell'andamento così rapidamente progressivo della gangrena non comparvero mai sui contorni di essa nè l'edema nè alcun segno di infiammazione reattiva. Anche la temperatura non salì mai al di sopra della normale.

Fu solo notevole il deperimento generale della piccola inferma, il cui colorito diventava di un giallo cereo sempre più manifesto, via via che la distruzione globulare si faceva più grave.

Nell'unico esame di sangue che si potè fare ai primi di Febbraio si ebbero questi resultati:

Eritrociti: 2,500,000.
Emoglobina: 40 all'emometro di Fleischl.
Leucociti: 25000.

La piccola inferma, nonostante la vasta gangrena che ormai aveva invaso una metà della faccia, continuò ad avere il sensorio integro sino all'ultimo giorno, non accusò mai dolori. Non ebbe mai febbre. Ebbe sempre desiderio di nutrirsi ed era uno spettacolo veramente raccapricciante il vedere questa povera bambina, così deturpata, inghiottire, quasi con voracità, gli alimenti insieme ai brandelli di tessuto gangrenato.

Morì il 25 febbraio.

La necroscopia fu fatta poche ore dopo la morte.

Il cadavere era profondamente denutrito. Metà della faccia era distrutta da un vasto focolaio gangrenoso, che partendo dalla metà del labbro inferiore e seguitando in basso sul mento, si prolungava sul mascellare inferiore con una linea curva, che risalendo in alto, ad un centimetro e mezzo al davanti del padiglione

dell'orecchio fino alla commessura palpebrale esterna di sinistra, raggiungeva la commessura interna e la radice del naso che era completamente distrutto, continuando poi in basso sino alla distanza di un centimetro dalla commessura labiale di destra. (V. fig. III).

Sollevando la palpebra superiore dell'occhio sinistro, si trovò la cornea completamente opacata.

Nel fondo del focolaio gangrenoso si scorgevano i due incisivi superiori di sinistra che erano vacillanti nella cavità alveolare.

Le ossa sottostanti al focolaio gangrenoso erano denudate del periostio.

Nel resto della cavità orale e nel faringe nessun'altra alterazione degna di nota.



Fig. III.

Aperta la cavità toracica, si trovò poco liquido nel pericardio. Il cuore era pallido; i ventricoli contenevano qualche grumo bianco. I polmoni anemici, non presentavano nulla di notevole.

Lo stomaco e l'intestino erano vuoti e anemici.

La milza, assai ingrandita ed aumentata di consistenza, presentava una superficie di taglio assai liscia e marezzata da macchie chiare su fondo rosso.

Il fegato era di volume normale e in leggero grado degenerato in grasso, la cistifellea piena di bile, i reni erano notevolmente anemici.

Esami culturali:

Dal cuore: nei terreni nutritivi seminati col sangue del cuore si ebbe uno sviluppo abbondantissimo di streptococchi;

Dal confine della gangrena:

1° numerose colonie del bacillo isolato da me nelle mie prime ricerche sul noma;

2° numerose colonie di streptococchi;

3° discreto numero di colonie di stafilococco piog. aureo;

4° qualche colonia di stafilococco piog. albo;

5° qualche colonia di un bacillo sottile non patogeno somigliante a quello trovato nel caso II;

6° poche colonie di proteus vulgaris.

Esame dei vetrini:

Bacilli brevi riuniti quasi sempre a due. Altri bacilli più lunghi ad estremità affilate. Numerosi cocchi e corte catene di streptococchi. Filamenti di leptothrix.

Esame delle sezioni:

Insieme a molti cocchi si trovano in gran numero, al limite della gangrena, i soliti bacilli corti resistenti al Gram. Di quando in quando, si trova anche qualche gruppetto di sottili bacilli allungati molto più grandi dei primi ed aventi gli estremi affilati. Anche questi resistono al Gram.

Col metodo di Weigert, modificato da Guizzetti, non si mettono in evidenza altre forme microbiche.

In questo caso furono fatte molte sezioni della cornea opacata e tra i fasci fibrosi delle lamelle si trovò una discreta quantità di bacillini corti resistenti al Gram, identici a quelli trovati nella zona di confine e ottenuti nei mezzi culturali.

V Caso. — C. Gaetano di 3 anni da Palermo.

Nato a termine da genitori sani fu divezzato a 16 mesi. Non sofferse mai di malattie esantematiche.

Si ammalò di pertosse nel Novembre decorso e guaritone, fu colto nel Febbraio da una gastro-enterite.

Dieci giorni prima della sua entrata nell'ospedale dello Spasimo, dove fu ammesso il 31 marzo 1902, la madre notò che il labbro superiore a destra era tumefatto e che dalle gengive corrispondenti veniva fuori molto sangue, anche spontaneamente.

Nel centro della tumefazione comparve poi una piccola chiazza nerastra che andò mano mano ingrandendo. Contemporaneamente l'alito si faceva sempre più fetido e dalle gengive cominciava a distaccarsi qualche stracciettto necrotico mentre il bambino perdeva il suo umore abituale e le forze si andavano esaurendo.

Fu per queste ultime manifestazioni che la madre si decise a condurlo all'ospedale.

Essendo stato lontano da Palermo, io non vidi il piccolo infermo che poco prima della morte, che avvenne il 7 di Aprile, vale a dire una settimana dopo della sua ammissione nell'ospedale.

Trovai il bambino profondamente denutrito, la cute era di un pallore cereo. La faccia era orribilmente sfigurata da una vasta gangrena, che dalla metà del labbro inferiore si portava in basso e a sinistra seguendo una linea irregolare che arrivata al bordo del mascellare inferiore ripiegava in alto, andando a raggiungere la commessura palpebrale sinistra e portandosi poi in basso fino al setto nasale, già distrutto, terminava ad un centimetro al di dentro della commessura labiale destra (V. fig IV).

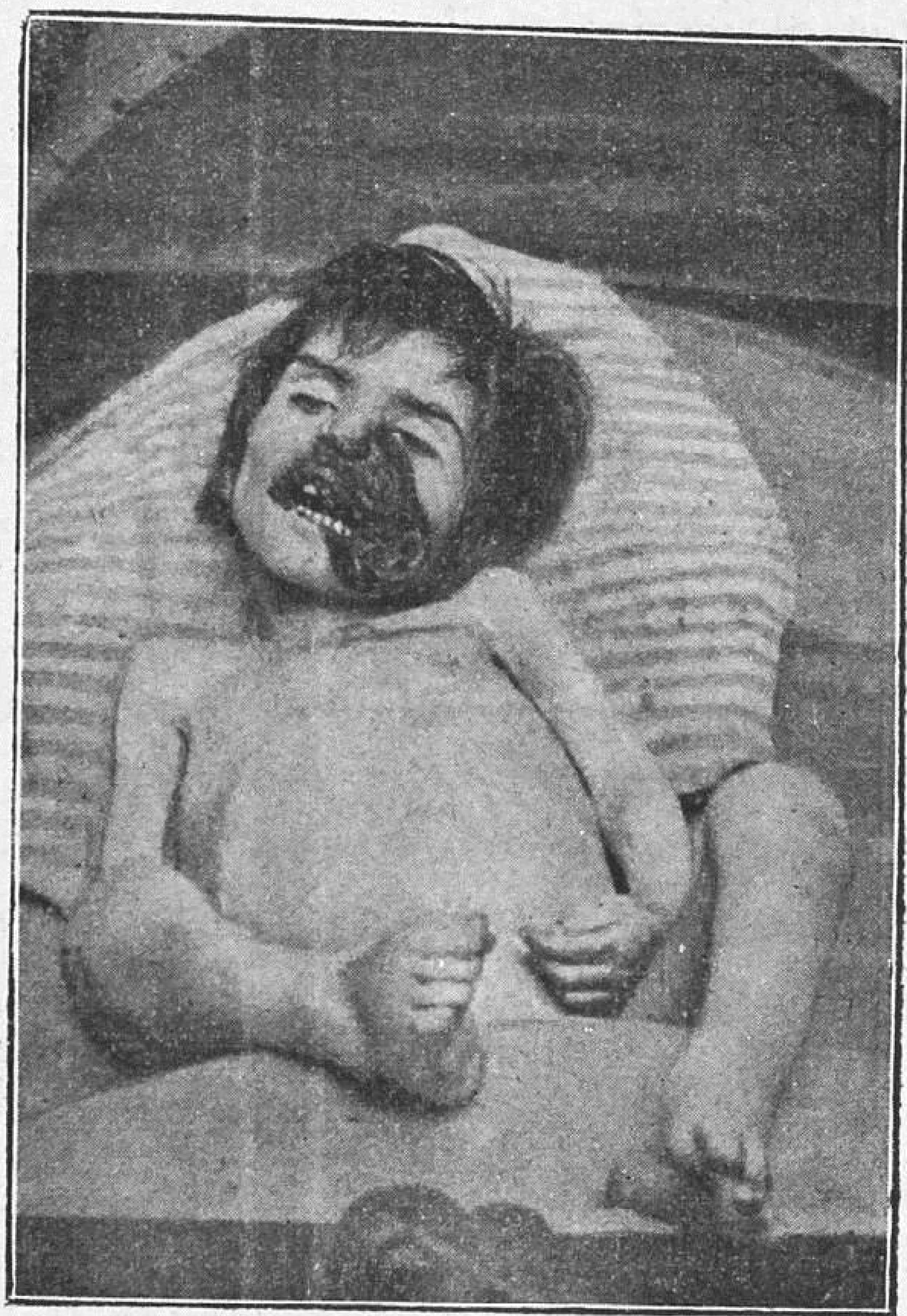


FIG. IV.

La gangrena interessava tutte le parti molli fino alle ossa, che erano erose. Sul mascellare superiore mancavano gli incisivi e il canino di sinistra. L'alito era fetidissimo. La temperatura era normale.

Alla necroscopia, oltre alla gangrena sopra descritta, si trovò il muscolo cardiaco assai pallido e pochi grumi bianchi nei ventricoli.

Nel polmone destro, assai anemico, si trovò un lieve catarro dei medi e piccoli bronchi. Nel polmone sinistro invece esisteva oltre catarro anche un focolaio di bronco-pneumonite all'apice.

Nella cavità addominale si trovarono le anse intestinali vuote ed anemiche

e distese per notevole meteorismo. Il fegato era di volume e consistenza normali nè appariva degenerato in grasso.

La milza pure di volume, consistenza e colore normali.

I reni pallidi senza apparente degenerazione grassa.

Esami culturali:

Dal cuore: nei terreni nutritivi seminati col sangue del cuore si ebbe lo sviluppo di numerosi streptococchi.

Dal confine della gangrena:

1) numerose colonie di stafilococco piogeno aureo;

2) numerose colonie di streptococchi;

3) numerose colonie di bacilli sottili resistenti al Gram simili a quelli trovati nel secondo caso, non patogeni;

4) qualche colonia di sarcina gialla;

5) rarissime colonie di cocchi non patogeni.

Esame dei vetrini:

Bacilli fini sottili, molti cocchi, qualche spirillo e molti filamenti di leptothrix.

Esame delle sezioni:

Al confine si trovano molti bacilli fini sottili colorabili col metodo di Weigert e scolorabili invece con quello di Gram. Fra i bacilli si trovano anche molti cocchi.

VI Caso. — Lo B.... Pietra, di 17 mesi, da Palermo. Nata da genitori sani, godette sempre buona salute fino al 12 Maggio u. s., giorno in cui, a quanto ha raccontato la madre, la bambina fu colta da febbre alta e contemporaneamente da una stomatite ulcerosa. Le ulcerazioni erano facilmente sanguinanti e si estesero anche alla mucosa gengivale e a quella delle labbra che ai primi di Giugno divennero nerastre. L'alito era fetido.

La bambina fu ricevuta nell'ospedale dello Spasimo il 7 Giugno e vi morì il giorno successivo.

Io non vidi la bambina che al tavolo anatomico.

Trovai il cadavere molto denutrito. La bocca trasfigurata da una gangrena delle labbra che a destra si estendeva per un breve tratto alla guancia corrispondente e in basso alla regione del mento (V. fig. V). Nella cavità buccale la gangrena aveva distrutto buona parte della mucosa gengivale tanto sul mascellare superiore quanto su quello inferiore, che appariva completamente denudato del periostio. I denti erano in parte caduti, in parte erano vacillanti nelle cavità alveolari.

Nel pericardio, sulla cui superficie esterna a sinistra si trovavano tracce di una pericardite recente, era contenuta una quantità di liquido citrino maggiore del normale.

Nel cuore si trovarono grumi rossi.

La pleura sinistra conteneva una discreta quantità di liquido siero-fibrinoso. Nessun essudato si osservava invece nella pleura destra. Nei polmoni, ma più accentuato nel sinistro, si trovò un catarro dei medi e minimi bronchi, con qualche piccolo focolaio pneumonitico.

La milza era alquanto aumentata di volume, ma non diminuita di consistenza e presentava un colorito rosso oscuro. Il fegato era di volume e di colorito normale. I reni alquanto iperemici. Lo stomaco e l'intestino vuoti e distesi da gas.

Esami culturali.

Dal cuore: nei terreni nutritivi seminati col sangue del cuore si ebbe abbondante sviluppo di streptococchi;

Dal confine della gangrena:

1. numerose colonie del bacillo isolato la prima volta.
2. numerose colonie di stafilococco piogeno aureo.
3. numerose colonie di stafilococco piogeno albo.
4. rare colonie di streptococco.
5. qualche colonia di un bacillo pseudo-difterico.
6. rare colonie di un bacillo grosso non patogeno.

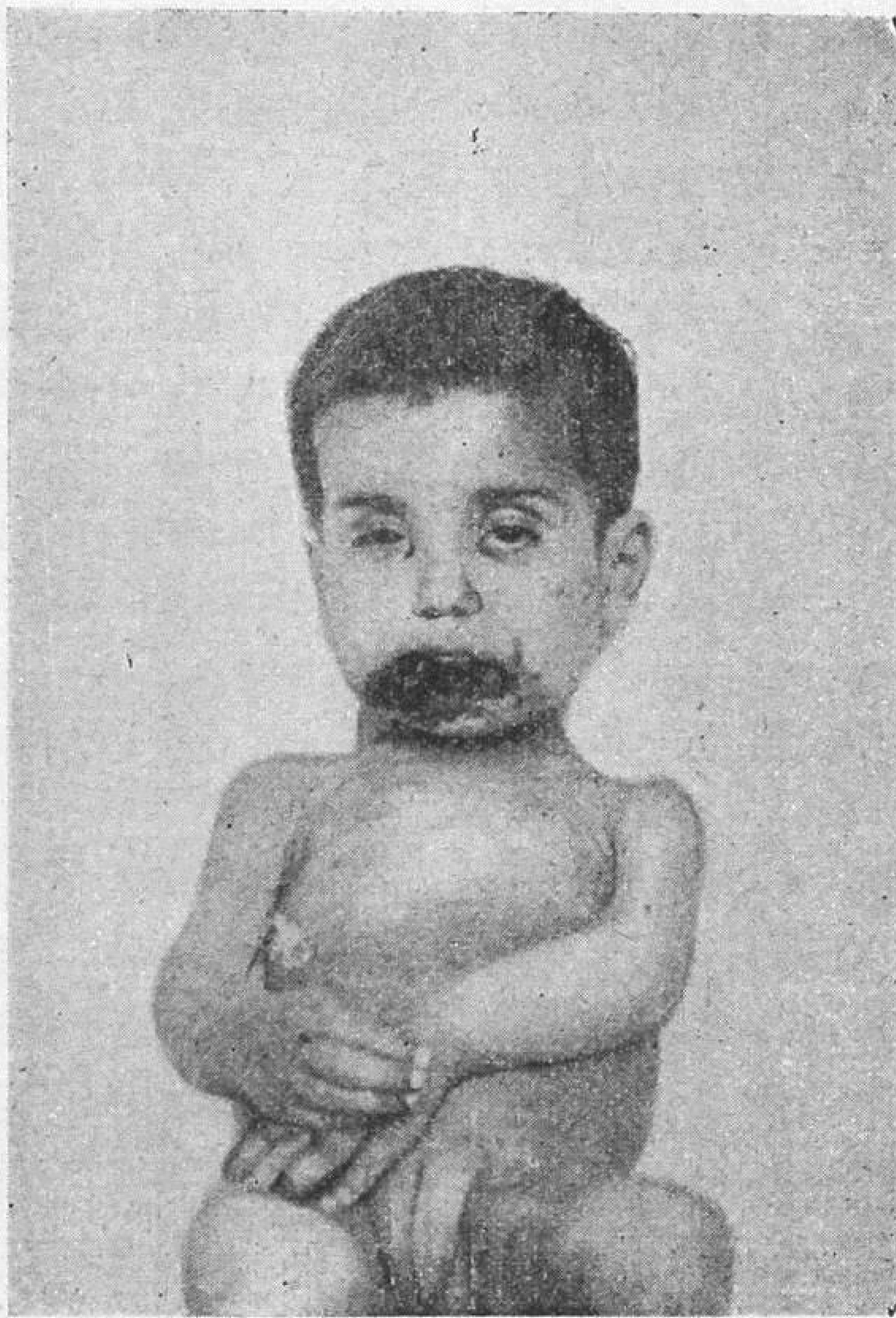


Fig. V.

Esame dei vetrini.

Bacilli corti resistenti al Gram, accoppiati quasi sempre a due, cocchi e numerosi spirilli.

Esame delle sezioni.

Al confine della gangrena si trovano numerosi bacilli resistenti al Gram e qualche cocco.

Col metodo di Weigert non si mette in evidenza nessun'altra specie microbica.

***

Riassumendo: negli esami culturali dei casi studiati ho trovato:

tre volte il bacillo da me isolato nel caso di noma che illustrai nell'anno decorso;

due volte un bacillo pseudo-difterico;

costantemente lo stafilococco piogeno aureo in colonie assai numerose;

quasi sempre, ma in colonie meno numerose, lo stafilococco piogeno albo;

quasi sempre, e talvolta in colonie numerose (IV caso) lo streptococco piogeno;

due volte (II e IV caso) il proteus vulgaris;

una volta un blastomiceta non patogeno;

una volta la sarcina gialla;

qualche volta, ma in numero assai scarso di colonie, altri bacilli e cocchi non patogeni.

All'esame dei vetrini, oltre alle forme bacillari, ai cocchi, ai filamenti di leptothrix trovai nel I e VI caso numerosi spirilli. Trovai pure degli spirilli, ma assai scarsi, anche nel V caso.

All'esame delle sezioni, due volte soltanto, nei cinque casi studiati anatomicamente, cioè nel II e nel V, col metodo di Weigert modificato da Guizzetti, potei mettere in evidenza quei sottili bacilli che il Guizzetti, poi il Simonini e lo Schmidt, avrebbero riscontrato al confine della gangrena e che riscontrò pure il Comba in tre dei cinque casi da lui studiati anatomicamente, ma che da nessuno di questi autori furono mai potuti coltivare.

La ricerca degli spirilli nei tessuti fu negativa. Dettero pure resultato negativo tutti i tentativi fatti per la ricerca di forme blastomicetiche e di streptothrix.

Per quanto riguarda la distribuzione dei microrganismi al limite della gangrena, anche in questi casi li ho trovati sempre stivati lungo una linea netta e regolare di contro al tessuto che stanno per invadere.

Ho potuto constatare però assai spesso che qualche microrganismo si fa strada traverso gli spazi connettivali in modo che se ne può riscontrare qualcuno ad una certa distanza dal confine della gangrena.

A complemento di queste ricerche batteriologiche, devo aggiungere che furono fatti anche gli innesti del tessuto gangrenoso nel cellulare sottocutaneo dei conigli, ottenendo sempre dei processi gangrenosi assai estesi e la morte degli animali dopo 36 a 48 ore.

Dal sangue del cuore degli animali isolai qualche volta il solito bacillo che era riuscito ad isolare anche dal confine della gangrena; qualche altra volta lo streptococco piogeno.

***

La conclusione che si può trarre da queste ricerche è quella a cui ero venuto già nella prima comunicazione fatta alla Società siciliana d'Igiene nel-

l'anno decorso e che ho riportato anche al principio di questa mia nota, e che cioè il noma non è dovuto ad un agente patogeno specifico ma può esser dato da microrganismi differenti dotati di azione necrosante e viventi in associazione con altre specie microbiche comuni nelle cavità del nostro organismo comunicanti con l'esterno.

Non va dimenticato infatti che in tutte le ricerche più recenti, insieme ai vari microrganismi su cui l'uno o l'altro degli autori, ha fermato un po' più l'attenzione per studiarne la importanza etiologica in questa forma morbosa, tutti quanti abbiamo avuto risultati costanti per quanto riguarda la presenza dei comuni piogeni e sopratutto dello streptococco.

Io ho trovato infatti lo streptococco in tutti e sei quest'ultimi casi. Guizzetti lo ha trovato pure costantemente nei sette casi da lui illustrati, Comba l'ha isolato diverse volte.

Ora l'importanza di questi comuni piogeni, come quella del proteus vulgaris, quando si trova, non può non essere presa in considerazione dal momento che sappiamo come l'associazione di questi microrganismi fra loro e con altri serva ad esaltare reciprocamente la virulenza.

Non va neppure dimenticato da quelli che nel noma sperano di trovare una forma microbica specifica, come il processo gangrenoso che caratterizza questa malattia possa esser dato talvolta anche dal bacillo difterico, come recentemente hanno dimostrato il Freymuth e il Petruschky (1) (2) i quali non solo hanno potuto constatare, in due casi, la presenza del bacillo di Löffler e ottenerne la cultura, ma hanno ottenuto la guarigione rapida della malattia con le iniezioni del siero antidifterico, mentre purtroppo in questa forma morbosa le cure sono nella più gran parte dei casi pressochè inefficaci, quando il processo gangrenoso si sia alquanto esteso.

*
* *

Ai risultati delle ricerche batteriologiche dovrei aggiungere quelli ottenuti dallo studio istologico delle sezioni. Ma questi risultati collimano con quelli ottenuti dagli altri osservatori e non farei che ripetere una descrizione già nota a tutti.

Per quanto riguarda i vari organi, ho trovato quasi sempre un certo grado di rigonfiamento torbido tanto nel fegato quanto nel rene, di rado una degenerazione grassa un po' accentuata. Talvolta, e questo fu constatato specialmente nel VI caso, nel rene si sono trovati i segni evidenti di una nefrite parenchimale.

---

(1) Freymuth e Petruschky. *Ein Fall von Vulvitis gangrenosa* (*Noma genitalium*) *mit Diphteriebacillenbefund. Behandlung mit Heilserum. Heilung.* Deutsche med. Wochenschrift, 1899, n. 15.

(2) Freymuth e Petruschky. *Zweiter Fall von Diphtherie - Noma, Noma faciei. Behandlung mit Heilserum. Herstellung.* Deutsche med. Wochenschrift, 1898, n. 38.

Per quanto riguarda la condizione dei tessuti al limite della gangrena, in tre dei cinque casi in cui ho potuto fare un discreto numero di tagli, ho notato una scarsissima infiltrazione parvicellulare la quale mancava del tutto negli altri due casi.

Anche questo fatto era già stato riscontrato da Schimmelbuch (1), il quale sostenne che la mortificazione acuta dei tessuti nel noma non era accompagnata da rilevante reazione del tessuto circostante.

Se la infiltrazione parvicellulare nei casi da me studiati non si è potuta sempre riscontrare, ho trovato invece costantemente la presenza di fibrina negli spazi connettivali del tessuto più vicino alla gangrena.

In nessun caso, trovai nei tessuti sani vicini al tessuto necrosato, un qualche accenno alla mitosi degli elementi cellulari.

La zona del tessuto caduto in necrosi l'ho trovata più o meno estesa nei diversi casi. In alcuni, come nel VI, la necrosi non si avanzava molto nei tessuti. Difatti subito al di là della zona dei microrganismi, tranne un leggero rigonfiamento delle fibre del connettivo e la presenza di fibrina negli spazi connettivali, non si notavano alterazioni gravi e i vasi si vedevano perfettamente conservati.

In altri casi invece (come nel IV) i tessuti apparivano necrosati per un gran tratto e assai profondamente come se avessero subìto la imbibizione di un caustico potente.

Non ho riscontrato mai fatti emorragici ne alterazioni nervose e vasali nei tessuti sani non vicinissimi alla gangrena.

Nel tessuto invece che si trovava vicino al focolaio gangrenoso, e nei cui spazi connettivali si aveva già la formazione di filamenti di fibrina, ho notato qualche alterazione nei vasi, ma queste alterazioni diminuivano di intensità nel tessuto più lontano dal limite della gangrena, ciò che dimostra che esse erano un fatto secondario.

I dati istologici forniti dalle ricerche di questi ultimi tempi dimostrano infatti come la teoria vasale e quella nervosa del noma non abbiano più alcun fondamento.

Palermo, 20 luglio 1902.

(1) Schimmelbuch. *Ein Fall von Noma.* Deutsche med. Wochenschrift, 1889, n. 26.

II.

LABORATORIO BATTERIOLOGICO DELLA SANITÀ PUBBLICA
Direttore, Prof. B. GOSIO

Sulla depurazione rapida del vaccino antivaioloso

PER IL DOTT. EDMONDO SBRISCIA
assistente.

(Continuazione; vedi fasc. 9).

VII.

ESPERIENZE SULLA POLPA VACCINICA GLICERINATA.

I Serie di esperienze.

Vaccino A, fornito dall'Istituto vaccinogeno del prof. Leoni, diluito con glicerina e acqua a parti uguali.

Pongo un certo numero di campioni in refrigerante (temperatura di 15° C.), un altro numero di campioni in stufa esattamente regolata (temperatura di 37° C.). Un tubo è distribuito, subito dopo la preparazione, in agar e ci mostra, come è facile immaginare, uno sviluppo di innumerevoli colonie.

Trascorse 24 ore da che i campioni sono conservati, gli uni alla tempepatura di 15°, gli altri a quella di 37°, eseguisco culture con i tubi conservati rispettivamente a 15° e 37°: la tecnica che seguo è la seguente:

Un tubetto di vaccino è esattamente pesato su di una bilancia di precisione. Una piccola porzione di vaccino, in esso contenuto, è versata, con l'aiuto di una piccolissima spatolina di vetro sterilizzata, nel fondo di un piccolo bicchierino a calice sterilizzato. Vi aggiungo dalle dieci alle dodici goccie di acqua distillata e sterilizzata. Mescolo a mezzo della spatolina: aspiro poi con una pipetta, pur essa sterilizzata, il contenuto del bicchiere, ossia il vaccino diluito con le poche goccie di acqua (alle volte invece dell'acqua usai Na Cl-0. 75 °/₀), distribuisco poi, a parti uguali, in due, tre, quattro tubi di agar liquefatta e raffreddata a 39° che verso poi, more solito, nelle scatole di Petri. Le due o quattro scatole di Petri sono poste a sviluppare: alcune in termostato alla temperatura di 37°, altre alla temperatura ambiente. L'esame ed il conteggio delle colonie lo eseguisco dopo 2-4 giorni. Il tubetto col vaccino rimastovi si torna a pesare sulla bilancia e la differenza fra le due pesate mi indica esattamente la quantità di vaccino adoperata, ossia la quantità di vaccino distribuita nelle due o più scatole di Petri. Tutto questo, naturalmente, lo eseguisco con una certa rapidità, senza dimenticare di prendere tutte quelle precauzioni per evitare inqui-

namenti dall'esterno, come si suole sempre fare nelle operazioni di questo genere.

Nelle prime esperienze mi sono accontentato di porre una certa quantità di tubi di vaccino a 15° ed altra a 37°. Nelle successive esperienze ho studiato anche l'azione di temperature più alte ed ho disposto le cose in modo da riscaldare una parte dei campioni anche a 40° C. riponendone una certa quantità in una stufa appositamente ed esattamente regolata a questa temperatura.

Dopo 48 ore ripeto perfettamente le operazioni descritte che torno, di nuovo, successivamente e regolarmente, a ripetere dopo 3, 4, 5....., ecc. giorni.

Nello studio delle colonie sviluppate è importante, oltre al conteggio, anche la identificazione dei germi: ciò che ho sempre fatto nelle mie esperienze: ma ora, per brevità, tralasciando la descrizione delle singole specie riscontrate ed il loro modo di comportarsi, mi limito a riferire solo ciò che è importante per questo studio, ossia a riferire solo le osservazioni circa il quantitativo di germi riscontrati. E, una volta per sempre, debbo dire che, nel risultato finale, il conteggio è sempre riferito e rapportato ad una data quantità di vaccino sempre costante, ossia ad 1 gramma, in modo da avere facilmente sott'occhio valori fra loro paragonabili.

Ed ecco i risultati:

1. *a*) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 15° C. per 24 ore.

Quantità adoperata: gm. 0.117, distribuita, con le norme descritte, in 4 culture a piatto di agar. Per ogni cultura ho quindi una quantità di vaccino uguale a gm. 0.029 circa.

Per ogni cultura ho, in media, lo sviluppo di colonie 8865. Ciò esprime una media di 305689 germi per gramma di vaccino conservato alla temperatura di 15° C. per 24 ore.

b) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 37° C. per 24 ore.

Quantità adoperata: gm. 0.10, distribuita, come sopra, in 4 culture a piatto di agar. Per ogni cultura ho quindi una quantità di vaccino uguale a gm. 0.025.

Per ogni cultura ho in media lo sviluppo di 50 colonie, ossia una media di 2000 germi per gramma di vaccino conservato alla temperatura di 37° C. per 24 ore.

2. *a*) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 15° C. per 48 ore.

Quantità adoperata: gm. 0.103, distribuita in 5 culture a piatto di agar. Per ogni cultura: gm. 0.02.

Per ogni cultura, in media, sviluppo di colonie 2270; quindi una media di 113500 germi per gramma di vaccino conservato alla temperatura di 15° C. per 48 ore.

b) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 37° C. per 48 ore.

Quantità adoperata gm. 0.105, distribuita in 4 culture a piatto di agar. Per ogni cultura: gm. 0.026. Per ogni cultura, in media, sviluppo di colonie 11; ossia una media di 423 germi per gramma di vaccino conservato alla temperatura di 37° C. per 48 ore.

3. *a*) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 15° C. per 3 giorni.

Quantità adoperata gm. 0. 132, distribuita in 4 culture a piatto di agar. Per ogni cultura: gm. 0. 033.

Per ogni cultura, in media, sviluppo di colonie 1172, che esprime una media di 53693 germi per gramma di vaccino conservato a 15° C. per 3 giorni.

b) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 37° C. per 3 giorni.

Quantità adoperata: gm. 0. 088, distribuita in 4 culture a piatto di agar. Per ogni cultura: gm. 0. 022. Per ogni cultura, in media, sviluppo di colonie 3. 3, ossia la media di colonie 15 per gramma di vaccino conservato a 37° C. per 3 giorni.

4. *a*) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 15° C. per 4 giorni.

Quantità adoperata gm. 0. 132, distribuita in 4 culture a piatto di agar.

Per ogni cultura: gm. 0. 033. Per ogni cultura, in media, sviluppo di colonie 1439, che rappresenta una media di germi 43606 per gramma di vaccino conservato a 15° C. per 4 giorni.

b) Campione di vaccino rimasto alla temperatura di 37° C. per 4 giorni.

Quantità di vaccino adoperata gm. 0. 150, diviso in 4 culture a piatto di agar. Per ogni cultura gm. 0. 037. Per ogni cultura colonie 0. In un gramma di vaccino dunque nessuno sviluppo.

E per potere con un solo sguardo avere sott'occhio i diversi dati riferentisi a questi campioni di vaccino e giudicarne il valore, li riepilogo nella seguente tavola:

I Serie di esperienze.

Vaccino A. Per 1 gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.
1 giorno	305 689	2 000
2 giorni	113 500	423
3 »	53 696	15
4 »	43 606	nessuno sviluppo
5 »	16 459	»
6 »	14 948	»
7 »	9 200	»
8 »	9 675	»

II Serie di esperienze.

Vaccino B, preparato da me nei Laboratori della Sanità Pubblica, diluito con glicerina e acqua nella proporzione di 1 : 2.

Raccolsi il vaccino dalla vitella n. 1, che distribuii, con la solita tecnica. nei tubetti e posi parte in refrigerante alla temperatura di 15° C. e parte in stufa a 37° C., dopo averne fatte culture al momento della preparazione. Tolsi i diversi campioni giornalmente dal refrigerante e dalla stufa e, rispettivamente, ne feci culture e calcoli con la stessa tecnica e norme indicate sopra.

Per brevità riporto senz'altro i risultati nella seguente tabella:

Vaccino B. Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.
1 giorno	6 538	2 769
2 giorni	6 666	681
3 »	7 230	276
4 »	6 933	218
5 »	6 923	92
6 »	6 000	42
7 »	5 790	nessuno sviluppo
20 »	3 200	»

III Serie di esperienze.

Vaccino C, preparato da me nei Laboratori della Sanità Pubblica, dalla vitella n. 2, diluito con glicerina e acqua a parti uguali.

Seguo le medesime pratiche come sopra.

Vaccino C. Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.
1 giorno	211 680	190 000
2 giorni	90 609	4 000
3 »	12 960	820
4 »	2 250	30
5 »	2 000	30
6 »	1 680	nessuno sviluppo
7 »	1 460	»
8 »	1 400	»

IV Serie di esperienze.

Vaccino D, preparato da me nei Laboratori della Sanità Pubblica, dalla vitella n. 3, diluito con glicerina e acqua nella proporzione 1 : 2.

Vaccino D. Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.
1 giorno	2 900	569
2 giorni	2 720	300
3 »	802	92
4 »	640	80
5 »	509	82
6 »	468	78
7 »	400	60
8 »	420	46
9 »	406	nessuno sviluppo
10 »	409	»

V Serie di esperienze.

Vaccino E, proveniente dall'Istituto Leoni, diluito con glicerina a parti uguali.

Vaccino E. Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	260 000	10 604	11 406
2 giorni	200 190	3 000	4 090
3 »	192 609	982	1 065
4 »	192 060	86	90
5 »	150 696	40	45
6 »	141 120	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo

VI Serie di esperienze.

Vaccino F, preparato da me nei Laboratori della Sanità Pubblica, dalla vitella n. 4, diluito con glicerina e acqua nella proporzione 1 : 3.

Vaccino F. Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	309 600	60 652	89 000
2 giorni	292 000	2 409	62 000
3 »	264 000	1 400	120
4 »	200 752	800	262
5 »	160 900	260	143
6 »	95 520	120	150
7 »	60 690	96	102
8 »	59 720	72	74
9 »	39 209	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo

VII Serie di esperienze.

Vaccino G, proveniente dall'Istituto Leoni, diluito con glicerina a parti uguali.

Vaccino G. Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	12 000	9 962	9 850
2 giorni	9 906	890	6 200
3 »	7 250	809	902
4 »	6 720	706	804
6 »	6 652	750	602
7 »	4 500	92	203
5 »	5 892	61	70
9 »	5 690	50	63
2 »	5 600	52	50
13 »	2 472	14	24
16 »	1 107	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo
11 »	. .	»	»
18 »	1 064	»	»
14 »	. .	»	»
15 »	1 003	»	»
16 »	980	»	»

VIII Serie di esperienze.

Vaccino H, preparato da me nel Laboratorio della Sanità Pubblica, dalla vitella n. 5, diluito con glicerina a parti uguali.

Vaccino H. Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	190 648	152 600	180 090
2 giorni.	165 305	3 254	4 529
3 »	120 733	642	2 500
4 »	120 560	152	243
5 »	120 190	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo
6 »	120 600	»	»

IX Serie di esperienze.

Vaccino I, raccolto da me nei Laboratori della Sanità Pubblica, dalla vitella n. 6, diluito con glicerina e acqua nella proporzione 1:2.

Vaccino I Per un gramma di vaccino:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	10 458	6 454	6 509
2 giorni.	10 500	566	480
3 »	10 090	179	94
4 »	10 150	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo
5 »	9 750	»	»
6 »	9 700	»	»
7 »	9 650	»	»
8 »	9 659	»	»

VIII.

Fatte le prove intorno alla purezza dei vaccini e verificata la azione che, a tutt'altre condizioni uguali, esercita su questa la temperatura, s'impone subito la questione della efficacia: verificare cioè se questi vaccini così trattati abbiano conservato la loro attività specifica. Ho già accennato come quest'azione depuratrice della temperatura si eserciti senza danneggiare il vaccino: conservandogli cioè la sua efficacia; ma era necessario che, per ogni singolo vaccino sottoposto alla temperatura di 37° o 40°, si eseguisse un controllo rigoroso, per verificare se conservasse realmente la sua azione: ciò che feci, poichè si comprende come sarebbe perfettamente inutile il poter disporre di un mezzo rapido di depurazione, qualora poi il procedimento usato dovesse togliere al vaccino la sua attività.

E qui dovrei aprire una parentesi, per fermarmi fugacemente intorno al controllo della efficacia che, pure, nel momento attuale, anche per altre ragioni, è di somma importanza. In altre parole: in qual modo possiamo verificare la efficacia di un vaccino?

I conigli, come tutti gli animali di piccola taglia, sarebbero animali assai comodi per questi controlli, sia che si inoculassero sulla cute facendo delle piccole incisioni, sia che si seguisse il metodo di Calmette, sia che si eseguissero le inoculazioni corneali.

Nelle prime mie esperienze, infatti, io cominciai coll'esaminare l'efficacia dei vaccini inoculando i conigli col metodo di Calmette o con piccole incisioni lineari eseguite sul dorso; ma, in questo controllo, la questione della efficacia era troppo importante: si trattava di decidere non solo se un vaccino fosse capace di pro-

durre le pustole caratteristiche: si trattava di giudicare, anche, se queste pustole si fossero sviluppate rigogliose o no, regolari o meno, se nulla, in altre parole, il vaccino avesse perduto delle sue caratteristiche, per poterci affidare a metodi dubbi o per lo meno di difficile apprezzamento.

Avendo dovuto convincermi, per ripetute prove, che il coniglio non è animale troppo recettivo, che nulla di caratteristico si può ottenere su di esso, malgrado le asserzioni di Calmette, che le piccole pustolette che si sviluppano sul dorso non sono tali da poterci autorizzare a dare un giudizio inappellabile, che forme simili di pustolette furono da me ottenute spalmando sulle abrasioni dorsali del coniglio della semplice glicerina — senza vaccino — abbandonai tale metodo. E, non avendo potuto eseguire le prove sui bambini ancora non vaccinati (come pur sarebbe stato utile) per ragioni ovvie, dovetti ricorrere alle inoculazioni sulle vitelle: unico metodo, per ora, che abbiamo di assoluta certezza, atto anche a studiare le modalità circa il decorso delle pustole, ma certo poco spiccio e molto costoso.

Alcuni autori, in casi speciali, hanno ricorso, per produrre del vaccino, alle inoculazioni su altri animali che asseriscono ugualmente recettivi come la vitella: Hervieux sulla capra, Saint-Yves-Ménard sui bufali; ma non è qui il caso di dare la preferenza, senza vantaggi, ad altri animali, dovendo ricorrere solo a quelli che sono in pratica nei nostri paesi ed ovunque adottati.

Parecchie furono le vitelle che inoculai. Molte di esse, mentre servirono per verificare se i vaccini così depurati mediante l'azione della temperatura continuassero a possedere la loro virulenza, mi servirono nello stesso tempo per avere nuova produzione di vaccino e ripetere così le esperienze.

In queste esperienze ebbi campo di assicurarmi del fatto che una vitella può indubitatamente servire al controllo di più vaccini, purchè inoculati tutti contemporaneamente. Ed infatti eseguii su di un'unica vitella inoculazione simultanea anche di cinque vaccini diversi, verificando sempre che uno non nuoce all'altro e che ciascuno si sviluppa indipendentemente dall'altro.

Facendo su di una vitella sola la inoculazione di più vaccini, ad evitare confusioni, si descriveva su di un foglio di carta una tavola, pressochè rettangolare, che riproducesse il ventre della vitella e su di essa si notavano, con altrettanti segni, le diverse zone inoculate con i diversi vaccini. Di tali tavole ne è riprodotta una.

Adottata dunque la vitella per le mie prove, su di essa eseguii il controllo dei vaccini sottoposti all'azione della temperatura; ed ecco i risultati riassunti nella seguente tabella:

Controllo della attività specifica dei vaccini.

CAMPIONI DI VACCINO controllati	TEMPERATURA a cui furono sottoposti. Durata dell'azione	N. della vitella	DATA della inoculazione	DECORSO	ESITO	ANNOTAZIONI
Vaccino A ed altri campioni	4 giorni a 37° C.	1	1 agosto 1901	Regolare	Positivo	Pustole caratteristiche assai rigogliose.
» B	4 » 37° C.	2	9 agosto »	»	»	» » assai rigogliose.
» C	9 » 37° C.	3	26 agosto »	»	»	» » rigogliose.
» D	11 » 37° C.	4	28 sett. »	»	»	» » poco rigogliose.
» E	5 » 37° C. . . . . . 5 » 40° C. . . . . . Campione tenuto in refrigerante	5	12 ottobre »	—	Negativi tutti e tre	— —
» F	10 giorni a 37° C. . . . . . 10 » 40° C.	6	13 nov. »	Regolari	Positivi	Pustole caratteristiche discretamente rigogliose » » meno rigogliose.
» G ed altri campioni	16 » 40° C.	7	2 dic. »	—	Negativo	— —
» H ed altri campioni	5 » 37° C. . . . . . 5 » 40° C.	9	26 dic. »	Regolari	Positivi	Pustole caratteristiche rigogliosissime. » » rigogliose.
» I ed altri campioni	5 » 37° C. . . . . . 5 » 40° C.	10	28 dic. »	»	»	» » rigogliosissime. » » rigogliose.

Da uno sguardo sulla tavola risulta subito che, non tenendo conto della inoculazione eseguita sulla vitella numero 5, ove nessuno dei tre vaccini attecchì, un solo vaccino riscaldato non ebbe esito positivo. E questo è il vaccino *G*; ma si vede altresì che il periodo del riscaldamento si era protratto fino a 16 giorni e che per di più il riscaldamento fu di 40°. Per ora non ho dati sufficienti ed esperienze numerose per stabilire esattamente il limite massimo di riscaldamento rispetto al tempo e al grado di calore, senza che si danneggi la attività; ma è facile il notare come la nostra esperienza fu fatta, appositamente, molto al di là dei limiti richiesti, poichè abbiamo veduto come solo la temperatura di 37° sia sufficiente per produrre l'effetto di una completa depurazione in un numero di giorni assai minore di quello di sedici.

Tutti gli altri vaccini, anche uno riscaldato a 40° per 10 giorni diedero esito positivo, con decorso regolare.

Mi riservo di studiare ancora e di determinare accuratamente i limiti di riscaldamento compatibili tanto al riguardo del grado di calore, quanto del tempo.

Nelle prove di controllo di cui ho detto ora, usai vaccini che avevano subìto di recente la temperatura di 37° o 40°.

In altre parole, appena trascorso il termine di 2, 3, 4, 5, 10 giorni, tolti i vaccini dal termostato, procedetti all'inoculazione sulle vitelle. Ma bisognava verificare qualche cosa di più: in altri termini, occorreva verificare se il vaccino, dopo aver subìto per quel dato numero di giorni l'azione della temperatura, continuasse a mantenere la sua efficacia anche per un tempo presumibilmente lungo. Poichè nella pratica, dopo essere riusciti ad ottenere il desiderato grado di purezza, dovremo pensare alla necessità che il vaccino possa mantenersi a lungo, senza perdere alcuna delle sue proprietà e, prima di ogni altra, la sua efficacia. Or bene, questo punto è stato assodato. Un vaccino infatti, appena raccolto, è stato sottoposto all'azione dalla temperatura di 37° C; dopo qualche giorno è stato tolto dalla stufa e riposto nel refrigerante a 15° dove è rimasto per lungo tempo — 4 mesi — trascorso il qual tempo è stato — more solito — controllato Questo è il vaccino *B* raccolto nel mese di agosto 1901, di cui alcuni campioni rimasero in stufa a 37° per tre giorni, altri per quattro. Tolti dal termostato, rispettivamente il giorno 8 e 9 agosto, furono conservati fino al 31 dicembre in refrigerante: giorno in cui furono inoculati nella vitella n. 8. L'esito anche qui fu positivo con decorso regolare.

I vaccini dunque che hanno subìto il riscaldamento, entro certi limiti, si mantengono attivi. Il decorso in tutti — senza distinzione — è regolare, come regolare e caratteristico è l'aspetto delle pustole mature. Senonchè debbo notare, per la verità, che l'aspetto delle pustole di alcuni vaccini riscaldati troppo a lungo ed alla temperatura di 40°, è meno bello, ossia le pustole si presentano, come è indicato nella tabella, un po' meno rigogliose delle altre:- ciò che evidentemente fa pensare ad una attenuazione del virus. Attenuazione del resto che nel nostro caso non ha importanza, in quanto che si verifica solo in quei casi in cui il riscaldamento fu portato a temperatura di 40° e prolungato per

molti giorni; mentre in pratica non occorre protrarlo tanto a lungo e farlo giungere ai 40°, potendo, come abbiam visto, con lo stesso vantaggio, ottenere l'effetto di una completa depurazione con la temperatura di soli 37° e per assai minor tempo.

Quadro generale riassuntivo.

VACCINI sperimentati	Quantità iniziale di germi	Durata dell'azione della temperatura in giorni	Controllo della purezza N. delle colonie in 1 gr. di vaccino conservato a			Durata dell'azione della temperatura in giorni	Controllo della efficacia. Vaccino conservato a		
			15°	37°	40°		15°	37°	40°
A	Innumerevoli	4	43 606	0	—	4	—	Positivo	—
B	50 000	8	6 000	0	—	4	Positivo	Positivo	—
C	325 000	6	1 680	0	—	9	Positivo	Positivo	—
D	14 900	9	409	0	—	11	Positivo	Positivo	—
E	Innumerevoli	6	141 120	0	0	5	Negativo	Negativo	Negativo
F	Innumerevoli	9	39 209	0	0	10	Positivo	Positivo	Positivo
G	45 000	11	11 077	0	—	16	Positivo	—	Negativo
H	Innumerevoli	5	120 600	0	0	5	Positivo	Positivo	Positivo
I	10 540	4	10 150	0	0	5	Positivo	Positivo	Positivo

Da un rapido sguardo volto su queste tavole possiamo dedurne le seguenti proposizioni:

1. Tutti i vaccini, appena preparati, anche i meglio preparati, contengono un grande quantitativo di batteri: quantitativo assai variabile ma sempre alto.

2. Nei vaccini conservati in glicerina alla temperatura di 15° questo quantitativo, fin dal primo giorno, va lentamente diminuendo. Nei vaccini, invece, conservati alla temperatura di 37° questo quantitativo decresce con grandissima rapidità.

3. I vaccini conservati alla temperatura di 15°, anche dopo 20 giorni, presentano sempre un quantitativo rilevante di germi. I vaccini conservati a 37° si depurano, in modo da rimanere perfettamente amicrobici, in un tempo che oscilla fra i 4 e i 10 giorni, in media 7 giorni (propriamente 6. 88).

4. Nei vaccini conservati a 37° o a 40° — come in quelli a 15° — la diminuzione più o meno rapida avviene, generalmente, in modo progressivo ed uniforme, salvo piccole oscillazioni.

5. Non vi è differenza apprezzabile — circa la purezza — fra i vaccini conservati alla temperatura di 37° e quelli conservati alla temperatura di 40°.

6. È constatato che la temperatura di 37° dopo 11 giorni non toglie al vaccino la sua attività specifica, come non la toglie la temperatura di 40° esercitata per 10 giorni.

7. Tutti i vaccini conservati a 37° o a 40°, quand'anche impieghino a de-

purarsi il termine massimo di 11 giorni, presentano già, immancabilmente, al 4° o 5° giorno un quantitativo talmente scarso di germi da potersi ritenere, se non in modo assoluto amicrobici, certamente puri.

E qui torna acconcio di fare un'osservazione che può giustificare quest'asserzione, fatta or ora, che i vaccini conservati a 37° e a 40° già al 4° giorno possano dirsi puri. Infatti, io ho seguito sempre la pratica — dopo fatte le culture — e prima di fare definitivamente il conteggio, di lasciare le scatole per 2, 4, 6 giorni e dar campo così a tutti i germi di svilupparsi, anche ai più tardivi. Orbene, mentre nelle culture di vaccino rimasto a 15°, i germi fin dal primo o secondo giorno si sviluppano tutti, in quelle di vaccino rimasto a 37° o a 40° occorre, quasi costantemente, un tempo più lungo: tanto che molte culture nei primi giorni non danno alcuno sviluppo ed è solo aspettando ancora che si ha l'apparizione di quelle poche colonie enumerate nelle tavole.

Questa difficoltà nello sviluppo di quei germi rimasti sotto l'azione della temperatura di 37° o 40° e che sta ad indicare come un indebolimento, un affievolimento della loro vita in genere, potrebbe avere ed avrà certamente riscontro in un affievolimento in ispecie della loro attività, della loro virulenza, se si tratti di germi patogeni, in modo anche da non renderli pericolosi. Il che giustifica il termine usato di vaccini puri, quand'anche qualche germe ancora esistesse. Tutti i vaccini che oggigiorno si usano, anche quelli che si considerano come i più puri, si sa infatti che contengono sempre germi, parte dei quali sono banali e parte, come ad esempio gli stafilococchi, attenuati in modo da non rendersi temibili.

(*Continua*).

III.

LABORATORIO DI FARMACOLOGIA SPERIMENTALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI CAGLIARI

Azione del citrato trisodico ed importanza del calcio-ione

per il prof. L. SABBATANI.

Dalle mie ricerche anteriori sul citrato trisodico (1) ho concluso che esso impedisce le reazioni volgari precipitanti del calcio, determina l'incoagulabilità del sangue, della linfa e del latte, produce l'azione sua eccitante generale per iniezioni endovenose e per applicazioni dirette sulla corteccia cerebrale, sul midollo, sui muscoli, sui nervi perchè immobilizza il calcio impedendone la ionizzazione.

Conseguentemente emisi l'ipotesi che il calcio, che trovasi normalmente negli organi più importanti e vitali, abbia una funzione biologica permanente moderatrice, sì che, applicando del citrato si avrebbe sottrazione di calcio-ione e fenomeni di eccitazione, applicando del cloruro di calcio, aumento di calcio-ione e perciò fenomeni di depressione.

Questa mia ipotesi che trova appoggio da esperienze fisiologiche di Loeb (2), di Friedenthal (3), dalle mie ricerche ulteriori, circa l'azione comparata sulla corteccia cerebrale del citrato, ossalato e sapone so-

(1) BERGESIO B. e SABBATANI L. *Formazione di pentabromoacetone dall'acido acetondicarbonico.* — R. Acc. di med. di Torino, 9 dicembre 1898.
— SABBATANI L. *Ricerche farmacologiche e chimiche sugli acidi acetondicarbonico e citrico.* — Acc. R. delle scienze di Torino, 1° gennaio 1899.
— SABBATANI L. *Sulla ossidazione dell'acido citrico e dei citrati col permanganato di potassio o col ferro.* — Acc. R. delle scienze di Torino, 8 aprile 1900.
— SABBATANI L. *Calcio e citrato trisodico nella coagulazione del sangue, della linfa e del latte.* — Acc. R. delle scienze di Torino, 18 novembre 1900; Arch. ital. de biol. T. 36, fasc. 3°, 1901.
— REGOLI P. *Azione dei metalli alcalino-terrosi sulla eccitabilità elettrica della corteccia cerebrale.* — Bullettino della Soc. tra i cultori di scienze med. e nat. in Cagliari, 1900.
— SABBATANI L. *Funzione biologica del calcio* - Parte I - *Azione antagonistica fra citrato trisodico e calcio.* — Memorie della R. Acc. delle scienze di Torino, 26 maggio 1901; Arch. ital. de biol. T. 36, fasc. 3°, 1901.

(2) LOEB JACQUES. *On an apparently new form of muscular irritability (contact irritability?) produced by solutions of salts (preferably sodium salts) whose anions are liable to form insoluble calcium compounds.* — American Journ. of Physiology, vol. V, July, 1901, N. VI, 362-373.

(3) FRIEDENTHAL H. *Ueber die Giftwirkung der Seifen und der anderen kalkfällenden Mittel.* — *Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin* — Sitzung am 9 November 1900; Arch. für Anat. u. Physiol., 1901, Heft I, u. II.

dico (1), da ricerche di Zanda (2), mi ha permesso di prevedere l'azione anticoagulante sul sangue, l'azione generale e quella sui centri nervosi e sui muscoli del metafosfato sodico (3); questa mia ipotesi ha trovato recentemente nuove conferme dalle ricerche comparate sull'azione anticoagulante dei sali e parmi anche da ricerche fisico-chimiche sulle soluzioni miste di citrato trisodico e cloruro di calcio.

Come poi il citrato riesca ad impedire la ionizzazione del calcio non so, perchè nè io nè altri fino ad ora è riuscito a stabilire quale sia il composto che si forma fra citrato e calcio allorchè il citrato ostacola le reazioni chimiche volgari caratteristiche precipitanti del calcio; però nelle soluzioni miste e fisiologicamente inerti, contenenti 3 molecole di citrato per una di cloruro di calcio, per ora almeno, non so vedere alcun composto speciale fisso; ma solo una condizione particolare di equilibrio molecolare, per la quale la ionizzazione del calcio resta impedita. Certamente, come la precipitazione del calcio coll'ossalato ammonico non può essere totale, così pure col citrato non si potrebbe mai avere una scomparsa totale del ione-calcio; ma nell'uno e nell'altro caso quello che resta è così poca cosa che, nei casi pratici, può essere trascurato.

Nessuno mai ha pensato di rimproverare un analista, allorquando asserisce di avere precipitato il calcio da un liquido coll'ossalato ammonico, come nessuno ha mai pensato di rimproverare *Arthus* d'avere asserito che decalcificava il sangue con ossalato ammonico, appunto perchè il calcio che resta sciolto è rappresentato da valori che sfuggono ai nostri mezzi ordinarii e che si poterono determinare solo mercè ricerche della conducibilità elettrica. Analogamente avverrebbe pel citrato trisodico, in presenza del quale la concentrazione ionica del calcio sarebbe portata ad un valore così basso, che oscillerebbe attorno a quello della solubilità dell'ossalato calcico, per il quale è di:

gr. - mol. 0. 000045 per litro a 18°.

L'ipotesi che la presenza del citrato trisodico diminuisca la concentrazione ionica del calcio, ossia che il citrato provochi una sottrazione di calcio-ione, spiega benissimo e coordinatamente tutti i fatti chimici, fisiologici e tossici ora noti. Infatti, quando per opera del citrato la con-

---

(1) SABBATANI. *Importanza del calcio che trovasi nella corteccia cerebrale.* — Rivista sperimentale di freniatria, vol. XXVII, fasc. III-IV, 1901.

(2) ZANDA G. B. *Azione dei metalli alcalino-terrosi per iniezione lombare.* — Archivio di farmacologia e terapeutica, vol. X, fasc. III-IV, 1902.

(3) SABBATANI L. *Citrato e metafosfato sodico in rapporto alla funzione del calcio.* — Policlinico, vol. VIII-C., 1902.

centrazione ionica del calcio diventi minore di quella data dalla solubilità dell'ossalato calcico, l'ossalato sodico non potrà più precipitare il calcio, l'ossalato di calcio stesso si scioglierà; quando per opera del citrato la concentrazione ionica del calcio diminuisca molto nel sangue, questo diventa incoagulabile perchè ha subita una decalcificazione analoga a quella prodotta in esso dall'ossalato sodico, colla differenza soltanto che col citrato il calcio resterebbe immobilizzato in ioni complessi, e coll'ossalato sodico nel precipitato calcare; quando in fine col citrato si produca sottrazione di calcio-ione normalmente esistente negli organi, si hanno delle modificazioni, le quali dipendono dalla funzione che il calcio-ione adempiva normalmente negli organi, e non dalla presenza del citrato, come dimostra lo studio dell'azione antagonistica fra citrato e calcio, come dimostra l'azione fisiologica fondamentalmente uguale per tutte quelle sostanze capaci di produrre una sottrazione di Ca-ione, precipitandolo o no.

In opposizione a questa mia ipotesi il collega Novi avanzò alcuni dubbi (1), che riafferma (2) concludendo una sua breve risposta con queste parole:

« Però, dacchè i fatti son fatti, io non son punto dubbioso sopra di « essi, ma solamente sulla loro interpretazione ».

Di ciò io sono ben lieto, poichè ora soltanto, non essendo più luogo ad incertezze sui fatti, posso tranquillamente discutere i dubbi espressi da *Novi* circa l'interpretazione di essi, come già ho fatto con *Arthus* (3), e duolmi solo di non poter fare altrettanto con *Cavazzani*: questi, non ostante io gli abbia ristampati (4) per intero i brani discussi, e non ostante gli abbia dimostrato che la conclusione cui portano le esperienze sue, sui centri nervosi è opposta a quella cui giungo io, purtuttavia ripete (5) che ho ravvicinate in modo poco corretto alcune sue frasi staccate per fare giudicare il suo scritto confuso e contraddittorio. È questa una gratuita

---

(1) Bullettino delle Scienze Mediche, pubblicato per cura della Società Medico-Chirurgica e della Scuola Medica di Bologna, dicembre 1901, p. 603-607. — Resoconto delle adunanze della Società Medico-Chirurgica di Bologna dell'anno 1901 (1902).

Policlinico, anno VIII, fasc. 9, 28 dicembre 1901. (Supplemento settimanale, p. 271-273).

(2) Novi I. *Sulle esperienze del prof. Sabbatani in rapporto con la funzione del calcio.* — Rettifica. — Policlinico, Sezione medica, fasc. 5, n. 32, 1902, p. 238-240.

(3) Sabbatani L. *Le calcium-ion dans la coagulation du sang.* — Société de Biologie, Séance du 14 juin 1902.

(4) Sabbatani L. *Come si debba interpretare l'azione antagonistica fra il calcio ed i reattivi che lo immobilizzano.* — Rivista critica di Clinica medica, anno III, n. 15, 1902.

(5) Cavazzani A. *Sulla funzione biologica del calcio.* — Rivista critica di Clinica medica, anno III, n. 3, 1902, p. 45-48.

— Cavazzani A. *Sulla funzione biologica del calcio, risposta al prof.* Sabbatani. — Rivista critica di Clinica medica, anno III, n. 18, 1902, p. 394-395.

quanto pertinace asserzione, la quale però non può mascherare certo le incertezze e gli errori, poichè per buona fortuna gli scritti restano (1).

Ciò che a me premeva innanzi tutto e sopratutto di stabilire erano i fatti, poichè la teoria avrà poi tanto maggiore probabilità di vero, quanto maggiore è il cumulo di fatti, sicuramente provati, che si potranno raccogliere attorno ad essa, mentre sulla interpretazione, sulla teoria si potranno sempre accampare nuovi dubbi, i quali io apprezzo altamente solo in quanto ci additano nuove vie da tentare.

Io non riesco a rappresentarmi con sicurezza in che veramente consista il dubbio (2) cui Novi accenna; ma parmi che, considerando egli i fenomeni antagonistici da me ottenuti fra il citrato trisodico ed il cloruro calcico, dubiti che l'azione eccitante sia dovuta propriamente al citrato, l'azione depressiva al cloruro calcico, e che le soluzioni miste di citrato e calcio riescano innocue perchè si formi in esse un sale citro-calcico innocuo: un dubbio simile mi è stato avanzato verbalmente anche da altri colleghi. Una ipotesi in questo senso non è sostenibile, perchè non può dare spiegazione di tutti i fatti dimostrati circa l'antagonismo, non può spiegare il contegno del citrato sulla coagulabilità del sangue, non può spiegare perchè il citrato ostacoli le reazioni ioniche caratteristiche del calcio.

1. Innanzi tutto per l'azione fisiologica l'ipotesi diventerebbe duplice; poichè questi sali separatamente agirebbero in modo dinamico (mi si perdoni la frase), per un'azione speciale e diversa che avrebbero sullo organismo, mentre poi la neutralizzazione degli effetti e l'azione antagonistica fra questi stessi sali dipenderebbe da una reazione chimica che formano fra loro; e non si capirebbe poi perchè il citrato dovesse risparmiare proprio soltanto il calcio che incontra negli organi, mentre le esperienze di immunizzazione delle rane all'azione tossica del citrato col cloruro calcico ci fanno fede del contrario. A questo si potrebbe rispondere solo facendo altre due nuove ipotesi, che cioè il calcio che noi sperimentalmente introduciamo è e resta chimicamente diverso dal calcio sciolto che preesisteva negli organi e nel sangue, e che nell'organismo non esiste calcio sciolto, chimicamente paragonabile al cloruro (calcio ionizzabile), la qual cosa appare oggi estremamente poco probabile per un gran nu-

(1) CAVAZZANI A. *Dell'azione dell'ossalato potassico sul plasma muscolare quale contributo alla dottrina della contrazione e di un nuovo antagonismo farmacologico.* — Riforma medica, anno VIII, 1892, vol. II, n. 131-132, p. 662-664, 675-677.

(2) Vedasi per questo i resoconti delle adunanze della Società medico-chirurgica di Bologna, sopra citati.

mero di fatti sicuramente acquisiti alla scienza, che non posso esporre qui ora, mentre poi fra poco vedremo che nel sangue esiste sicuramente del calcio allo stato di ione.

2. Per il sangue si dovrebbe dire che il citrato produce incoagulabilità perchè sottrae calcio senza precipitarlo, e ciò, non volendo introdurre il concetto di ione, diventerebbe assurdo.

Arthus infatti, il quale nell'azione decalcificante e nell'azione anticoagulante dell'ossalato fino ad ora ha visto e considerato soltanto il fatto bruto della precipitazione del calcio, e non la sottrazione di ione calcio, è costretto a ritenere inesplicabile l'azione anticoagulante del citrato, perchè questo non precipita il calcio (1).

3. Infine a spiegare l'impedimento alle reazioni precipitanti del calcio, prodotte dal citrato trisodico, Novi stesso sarebbe poi costretto, onde non introdurre il concetto di ione, ad avanzare un'altra ipotesi, che cioè l'ossalato calcico sia solubile in presenza di citrato trisodico, mentre è manifesto che nell'atto in cui questo avviene non esiste più l'ossalato di calcio, come non esiste più il cloruro d'argento nell'atto che si scioglie nel cianuro di potassio.

Che se poi si dicesse che nelle soluzioni miste di citrato trisodico e cloruro calcico il supposto citrato calcico che si forma è inattivo perchè non è ionizzabile a sufficienza, allora questa ipotesi diventerebbe la mia stessa, e potrei accettarla come un diverso enunciato, il quale però ha due difetti; di far supporre noto ciò che avviene nelle soluzioni saline miste, il che non è, e di creare facilmente equivoci dannosi sul modo di agire del citrato nell'organismo, il che è ancora più grave, ed è già avvenuto.

Per ciò solo, tenendo di mira scrupolosamente tutti i fatti, ho cercato di enunciare l'ipotesi in guisa, che non lasciasse dubbio il concetto, che cioè in queste ricerche sempre si tratta di ione calcio e non di sali di calcio. E quando si vorrà considerare per un momento che le reazioni chimiche ordinarie del calcio sono reazioni ioniche e che l'azione farmacologica dei sali di calcio deve analogamente essere riferita al ione calcio, allora non si troverà più strano che l'acetato ed il cloruro calcico diano la stessa azione farmacologica, come danno le stesse reazioni chimiche, variando solo l'intensità in relazione del diverso grado di dissociazione

(1) Arthus M. *De l'action anticoagulante du citrate de soude.* — Compt. rend. hebdomad. des Séances de la Société de Biologie, T. LIV (1902), n. 16, 16 mai, p. 526-529.

elettrolitica di questi sali, essendo gli anioni Cl^- e $CH_3CO.O^-$ pressochè del tutto innocui, come dimostra la pochissima tossicità del cloruro e dello acetato sodico (1).

Ma le ipotesi nulla valgono, se non sono continuamente confortate dall'esperienza, e però ora in parte riassumo qui alcune nuove ricerche sulla coagulazione del sangue, ed altre riporto per intero, sulla conducibilità elettrica delle soluzioni miste di citrato trisodico e cloruro calcico, le quali portano nuove conferme alla mia ipotesi.

In un lavoro recentissimo (2) ho preso in esame l'azione sulla coagulabilità del sangue di tutti quei sali che in chimica analitica hanno interesse o come reattivi precipitanti del calcio, o come reattivi capaci di impedire od ostacolare le reazioni precipitanti ordinarie del calcio stesso (3) ed ho potuto dimostrare che tutti, nessuno eccettuato, hanno in vitro azione anticoagulante più o meno intensa; ma sempre di gran lunga maggiore di quella che può aversi con i cloruri alcalini. Determinando poi nei singoli casi la quantità di sale minima sufficiente a produrre l'incoagulabilità di 20 cm^3 di sangue arterioso di cane, e ripetendo per uno stesso sale le prove parecchie volte sul sangue di diversi cani, onde diminuire gli errori, sempre piccoli però, dipendenti da variazioni individuali, ho potuto calcolare con sufficiente esattezza in gr.-equivalente la quantità di sale minima sufficiente a mantenere indefinitamente liquido un litro di sangue. Così ho potuto valutare comparativamente per tutti l'intensità dell'azione anticoagulante; poichè è manifesto che questa sarà inversamente proporzionale alla quantità di sale, espressa in gr.-equivalente, minima sufficiente a produrre l'incoagulabilità di un volume costante di sangue.

Nell'ultima colonna del seguente specchietto l'intensità dell'azione anticoagulante è valutata dall'inversa della dose anticoagulante in gr.-equivalente, facendo poi eguale ad uno quella dell'ossalato sodico (4).

---

(1) RICHET CH. *Action physiologique des métaux alcalins.* Travaux du Laboratoire, T. II, Paris. Alcan, 1893, p. 398-493.

JANOWSKY. Sunto fatto negli Annali di chimica e farmacologia, vol. V (4), pag. 184, (1887).

(2) SABBATANI L. *Funzione biologica del calcio*, parte II. *Il calcio-ione nella coagulazione del sangue.* Memoria presentata alla R. Accademia delle scienze di Torino nella seduta delli 25 maggio 1902.

(3) FRESENIUS R. *Traité d'analyse chimique quantitative.* Sixième édition française par L. GAUTIER. Paris, Masson et C., p. 129 130.

(4) Per l'ossalato, fluoruro, oleato e stearato sodico non ho fatta nessuna esperienza, e mi sono servito dei dati forniti da ARTHUS (vedi perciò *La coagulation du sang.* Carré et Naud, Paris, 1899).

Numero d'ordine	SALE ADOPERATO				Quantità minima anticoagulante per litro di sangue		Intensità relativa dell'azione anticoagulante
	Nome	Formula	Peso molecolare	Peso equivalente	In grammi	In grammi equivalente	
1	Ossalato sodico. . . .	$Na^2 C^2O^4$	134	67	0.6	0.0090	1.00
2	Metafosfato sodico . .	$Na PO^3$	102	102	0.97	0.0095	0.95
3	Pirofosfato di sodio .	$Na^4 P^2O^7$	266	66.5	0.67	0.0100	0.90
4	Citrato trisodico . . .	$Na^3 C^6H^5O^7$	258	86	1.72	0.0200	0.45
5	Stearato sodico. . . .	$Na C^{18}H^{35}O^2$	306	306	7.5	0.0245	0.36
6	Oleato sodico.	$Na C^{18}H^{33}O^2$	304	304	7.5	0.0246	0.36
7	Fluoruro sodico . . .	Na Fl	42	42	1.5	0.0357	0.25
8	Carbonato sodico. . .	$Na^2 CO^3$	106	53	3.5	0.0660	0.14
9	Solfato di magnesio .	$Mg SO^4 + 7H^2O$	246	123	24.6	0.2000	0.045
10	Fosfato bisodico . . .	$Na^2HPO^4 + 12H^2O$	358	119.3	26.85	0.2251	0.04
11	Cromato di potassio .	$K_2 CrO^4$	194.5	97.25	29.17	0.2999	0.03
12	Bicarbonato sodico . .	$Na HCO^3$	84	84	39.6	0.4714	0.019
13	Solfato sodico	$Na^2 SO^4 + 10H^2O$	322	161	96.6	0.6000	0.015

Da questo si vede che l'intensità dell'azione anticoagulante è molto varia, massima per l'ossalato, metafosfato e pirofosfato sodico; media per il citrato trisodico, stearato, oleato, fluoruro e carbonato sodico; minima per il solfato di magnesio, fosfato bisodico, cromato di potassio, bicarbonato e solfato sodico; ed a questo proposito è interessantissimo osservare che, considerando fra questi sali solo quelli i quali vengono usati come reattivi precipitanti del calcio, l'intensità dell'azione anticoagulante loro è in stretto rapporto colla sensibilità come reattivi del calcio; e ciò si vede bene dal seguente specchietto in cui ho riuniti i dati relativi alla solubilità dei corrispondenti sali di calcio (1).

(1) Qui non intendo discutere il significato della deviazione lieve che si nota per il fluoruro, cosa che ho fatto già nel lavoro su citato.

Sali di calcio			Solubilità per litro in		Ca in gr. per 1000 cmc. di soluzione	Intensità relativa dell'azione decalcificante (1)
Nome	Formula	equivalente	Grammi	Grammi equivalente		
Ossalato	$^1/_2$ Ca C^2O^4	64	0. 00704	0. 00011	0. 0022	1. 000
Fluoruro.	$^1/_2$ Ca Fl^2	39	0. 01560	0. 00040	0. 0080.	0. 275
Carbonato	$^1/_2$ Ca CO^3	50	0. 01250	0. 00025	0. 0050	0. 440
Fosfato	$^1/_6$ Ca^3 $(PO^4)^2$	55. 66	0. 08571	0. 00154	0. 0307	0. 071
Bicarbonato	$^1/_2$ Ca $H^2(CO^3)^2$	81	1. 42560	0. 01760	0. 3520	0. 006
Solfato.	$^1/_2$ Ca SO^4	68	2 04000	0. 03000	0. 6000	0. 004

(1) Questi valori sono calcolati in modo analogo a quelli dell'intensità dell'azione anticoagulante.

Quando poi il sangue è mantenuto liquido *dalle dosi minime suddette, o da dosi di poco maggiori*, sempre e per tutti i sali sopracitati, il sangue coagula prontamente per aggiunta di calcio, mentre per dosi eccessive l'aggiunta di calcio spesso non è sufficiente. Qui poco importa la natura del sale calcico che si aggiunge (acetato, cloruro, bicarbonato, fosfato primario), ma è sempre bene definita la quantità di calcio necessaria a provocare la coagulazione, ed è proporzionale alla quantità di reattivo che manteneva il sangue liquido.

Da queste esperienze si desume:

1° Considerando la variabilità grande delle dosi minime anticoagulanti dei diversi sali, appare evidente che l'effetto sul sangue non dipende da variazioni nella concentrazione molecolare;

2° L'incoagulabilità non dipende neppure dal catione Na^+ comune, ma dagli anioni, i quali dal punto di vista chimico hanno di comune solo ciò che, o formano sali di calcio poco solubili, o facilmente mascherano le reazioni del calcio, la qual cosa si può sintetizzare dicendo che tutti producono una diminuzione nella concentrazione ionica del calcio;

3° Indipendentemente da ciò abbiamo dimostrato che per la coagulazione del sangue, mantenuto liquido dalla presenza delle dosi minime di questi anioni, sempre ciò che manca è il calcio;

4° Perciò l'azione anticoagulante delle dosi piccole di questi sali dipende sempre da un'azione decalcificante;

5° Ma l'incoagulabilità non può dipendere materialmente dal formarsi di un precipitato calcare, poichè questo permane, anzi s'accresce

allorchè al sangue, mantenuto liquido dall'ossalato, si provoca la coagulazione con aggiunta di calcio;

6° L'incoagulabilità non dipende neppure semplicemente dal fatto che con questi reattivi si allontanano dal sangue delle molecole di sali di calcio sciolto, perchè il metafosfato sodico a piccole dosi precipita i sali di calcio ed a dosi maggiori li ridiscioglie, ed il sangue resta liquido sempre, tanto nel primo che nel secondo caso;

7° L'incoagulabilità dipende invece veramente dal fatto che con tutti questi reattivi si sottrae dal sangue del calcio-ione;

8° Quindi nel sangue, almeno poco prima della coagulazione, esiste del calcio-ione, e nell'atto stesso della coagulazione il calcio interviene come ione; per convalidare questa conclusione basterebbe ricordare che l'ossalato precipita il calcio per una reazione ionica che fa con esso.

Così, *indipendentemente dalle ricerche mie col citrato trisodico*, resta dimostrato sicuramente che per la coagulazione del sangue è indispensabile la presenza di calcio-ione, mentre da quelle stesse ricerche anteriori col citrato restava dimostrato che, quantunque non precipiti i sali di calcio, pure questi produce incoagulabilità del sangue perchè sottrae calcio. Ma se il citrato sottrae dal sangue calcio senza precipitarlo, ed il sangue per la coagulazione ha bisogno di calcio-ione e non semplicemente di calcio sciolto, è necessario concludere che il citrato sottrae calcio al sangue in quanto diminuisce la concentrazione del calcio-ione in esso esistente.

Così cade definitivamente l'obbiezione che Schmidt faceva ad Arthus e che ora Arthus rivolge a me, — i citrati non precipitano i sali di calcio. — Ora sappiamo bene che la precipitazione è uno solo dei modi con cui si può diminuire la concentrazione d'un dato ione; accanto a questo ve ne sono altri ben noti ora in chimica (concentrazione molecolare, eccesso di un dato ione, formazione di ioni complessi), e l'obbiezione, che era grave molti anni or sono, e dalla quale Arthus non poteva difendersi in modo esauriente, non lo è più ora, poichè nelle reazioni, chimiche e fisiologiche, di cui abbiamo detto fin qui, al concetto di sale calcico dobbiamo sostituire quello di calcio-ione.

Così, mentre *Arthus* dimostrò luminosamente che per la coagulazione del sangue è indispensabile il calcio, ora dalle mie esperienze resta assodato che il calcio interviene nella coagulazione come ione, e ciò spiega benissimo e coordinatamente moltissimi fatti che prima d'ora o non si sapevano interpretare o si attribuivano erroneamente a diverse cause.

Onde chiarire per quanto è possibile ciò che avviene nelle soluzioni miste di citrato trisodico e cloruro calcico, ho istituite delle ricerche sulla conducibilità elettrica delle soluzioni miste di citrato trisodico e cloruro calcico.

Servendomi di preparati cristallizzati e puri, faccio due soluzioni normali decime esatte di cloruro calcico l'una e di citrato trisodico l'altra, talchè in un litro della prima son contenuti 1/20 $CaCl^2$ = gr. 5,55, ed in un litro della seconda 1/30 $Na^3 C^6 H^5 O^7$ = gr. 8,6; con queste preparo poi una serie di soluzioni, che in volumi uguali contengono tutte una stessa quantità di calcio, e quantità progressivamente crescenti di citrato. Determino quindi la conducibilità specifica di queste soluzioni, confrontandola col rapporto molecolare fra citrato e calcio esistente in esse.

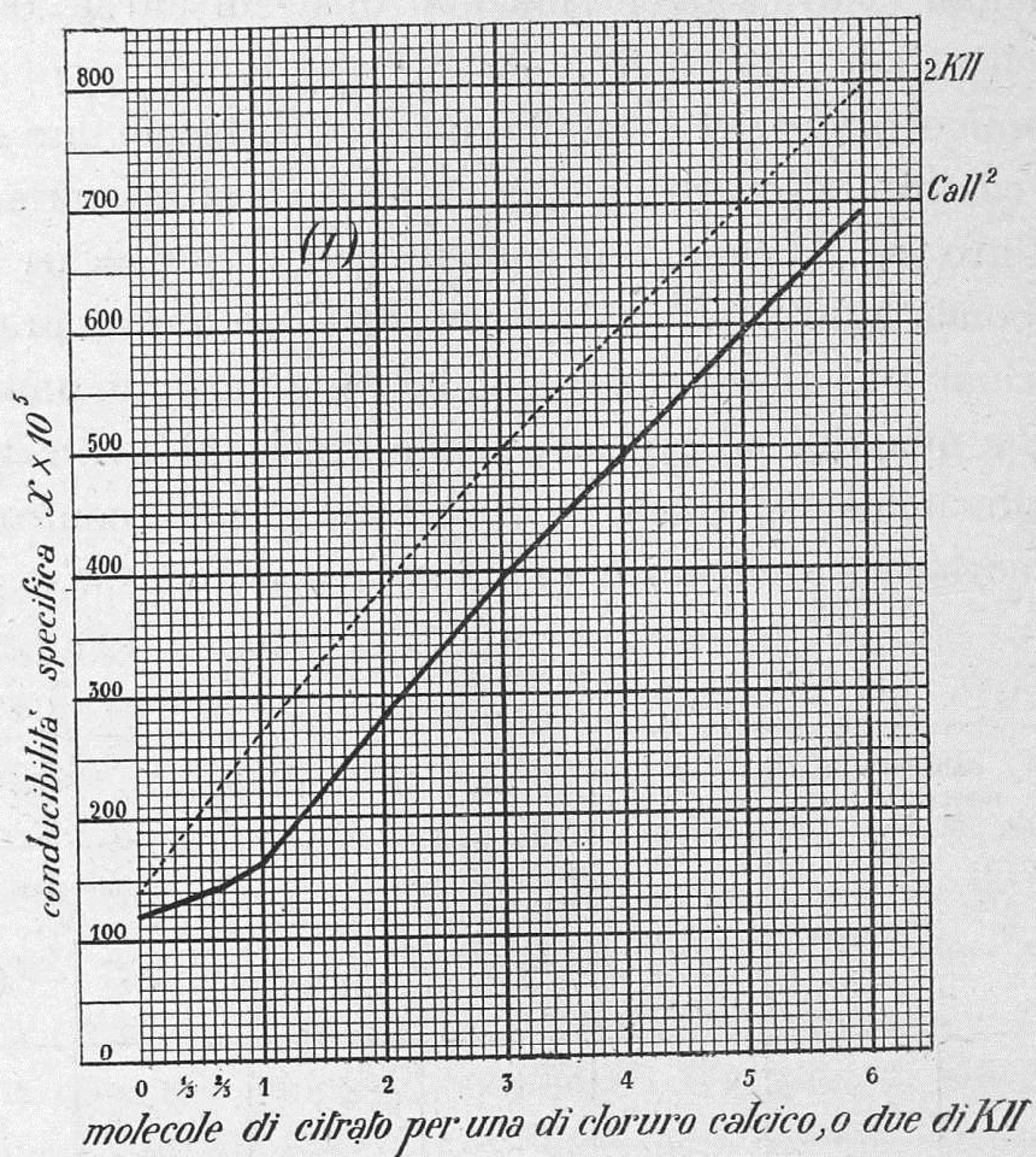
A 25° C.

Numero d'ordine	Soluzione ottenuta mescolando cmc. di			Rapporti				Conducibilità specifica $\varkappa \times 10^5$
				Equivalenti		Molecolari		
	$CaCl^2$	Citrato	H^2O	Calcio	Citrato	Calcio	Citrato	
1	4	—	36	2	—	1	—	122
2	4	2	34	2	1	1	$^1/_3$	133
3	4	4	32	2	2	1	$^2/_3$	144
4	4	6	30	2	3	1	1	163
5	4	12	24	2	6	1	2	276
6	4	18	18	2	9	1	3	389
7	4	24	12	2	12	1	4	488
8	4	30	6	2	15	1	5	583
9	4	36	—	2	18	1	6	690

Dalle cifre di questo quadro, e meglio ancora dalla grafica corrispondente (I), si vede che da principio, aggiungendo il citrato, si hanno aumenti lievi della conducibilità, in seguito aumenti molto più rilevanti, e si vede inoltre che un cambiamento forte della curva avviene quando si è presso al rapporto di una molecola di citrato per una di cloruro calcico.

In altra esperienza determinava dapprima la conducibilità specifica delle sudette soluzioni N/10, quindi le mescolava in varie proporzioni, e

per le miscele fatte, contenenti sempre una stessa concentrazione complessiva di equivalenti, determinava pure la conducibilità.

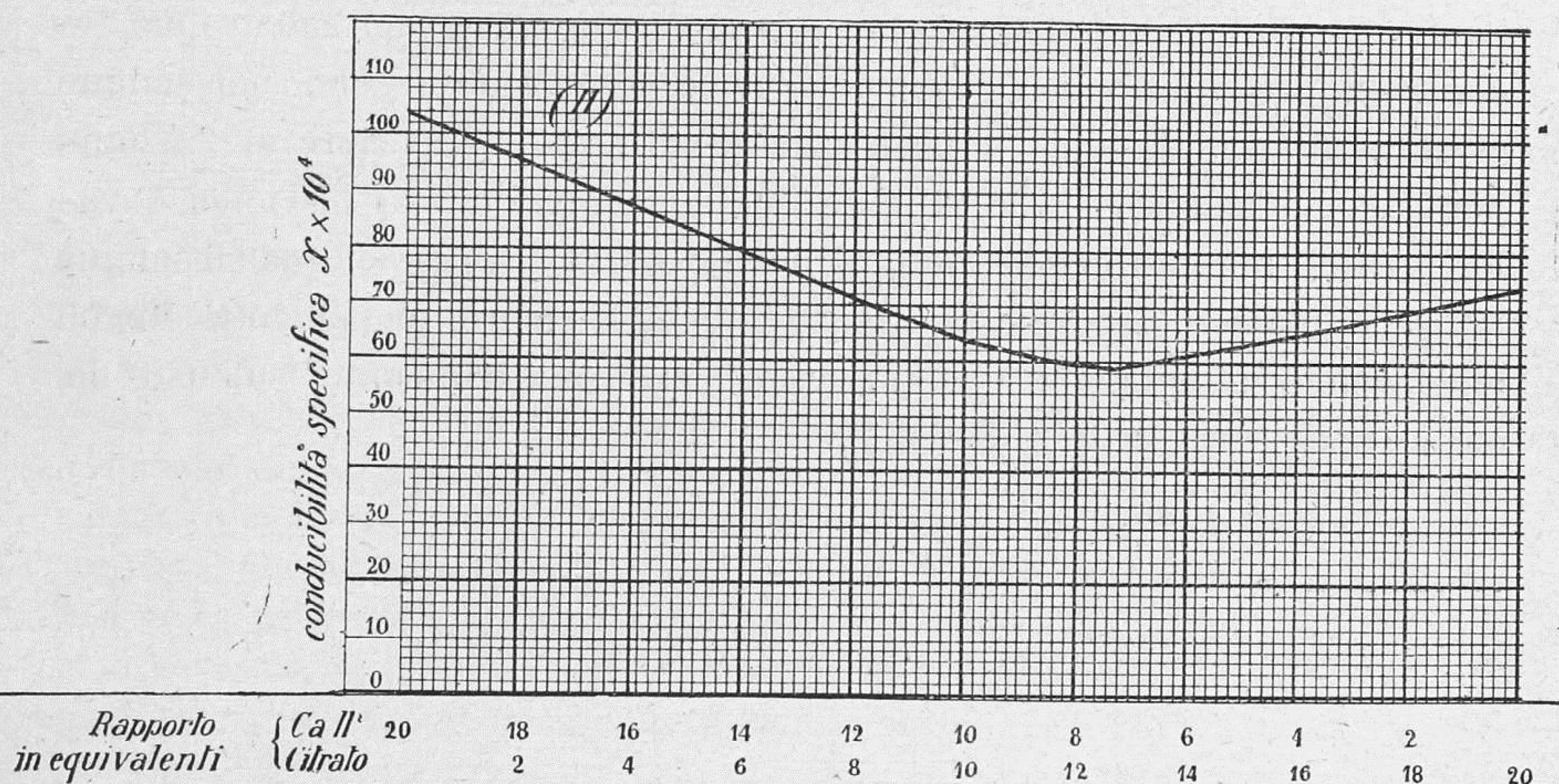


A 25° C.

Numero d'ordine	Miscela ottenuta con cmc. di soluzioni N/10		Conducibilità specifica $\varkappa \times 10^4$
	$CaCl^2$	Citrato	
1.	20	—	104. 7
2.	18	2	95. 8
3.	16	4	88. 3
4.	14	6	79. 5
5.	12	8	71. 4
6.	10	10	64. 4
7.	9	11	61. 5
8.	8. 5	11. 5	60. 4
9.	8	12	59 5
10.	7. 5	12. 5	59. 1
11.	7	13	59. 3
12.	6	14	60. 7
13.	4	16	64. 4
14.	2	18	68. 6
15.	—	20	73. 3

NB. — Nelle grafiche, invece di *KII* e *CaII²* (come erroneamente è inciso) leggi *KCl* e *CaCl²*.

Da questi dati ancora, e meglio dalla grafica corrispondente (II), si vede che in molte delle soluzioni miste sperimentate la conducibilità specifica è inferiore a quella della soluzione del citrato puro, e qui ancora si vede che il minimo della conducibilità si ha al numero 10, quando cioè, come nell'altra esperienza si è presso al rapporto equimolecolare fra citrato e calcio. Questi fatti possono dipendere soltanto o da una diminuzione del numero dei ioni o da una diminuzione nella velocità loro di migrazione: ma considerando il risultato della prima esperienza, e confrontando nella grafica relativa la curva ottenuta col calcio con quella ottenuta in condizioni identiche col cloruro di potassio, appare assai poco probabile che si tratti qui di una diminuita mobilità, bensì di una fissa-



zione di ioni, il che s'accorda bene anche con ciò che il cambiamento della curva si ha presso ad un rapporto molecolare semplicissimo di uno ad uno. È poi logico pensare che con un eccesso di citrato venga a ridursi ancor più la concentrazione del ione che resta fissato.

Nel caso della coagulazione del sangue e dell'azione fisiologica tre molecole di citrato trisodico per una di calcio porterebbero la concentrazione ionica del calcio ad un valore così basso che non è più sufficiente per la coagulazione del sangue e per la funzione normale dell'organismo.

Ma che veramente il citrato produca incoagulabilità del sangue sottraendo da esso ioni di calcio, come fa l'ossalato, mi viene proprio ora confermato per altra via da esperienze attualmente in corso.

È stato asserito da Horne (1), che il sangue diventa incoagulabile con aggiunta di cloruro càlcico, e ciò è verissimo, ed è facile anche vederlo, poichè basta porre in un vaso cm³ 8-10 di soluzione normale da $CaCl^2$ (*puro*), aggiungervi cm³ 50 di sangue arterioso di cane fluente dall'arteria, agitar bene per alcuni secondi, e questo resta indefinitamente liquido.

Curioso però si è che il sangue, rimasto così liquido con un eccesso di calcio, prontamente coagula per aggiunta di una determinata quantità di ossalato o di citrato sodico, i quali manifestamente agiscono in quanto allontanano l'eccesso di ioni di calcio.

Ed ora, poichè Novi nella sua risposta ricordava l'antica amicizia, io pure ricordo con piacere le discussioni vivaci e feconde nei Laboratori di Bologna e lo ringrazio delle obiezioni che m'ha rivolte; queste mi hanno condotto a dimostrare che — nel sangue esiste del calcio ione — che nella coagulazione il calcio interviene come ione — che nel sangue esiste normalmente una concentrazione di calcio superiore al bisogno per la coagulazione — che vi sono due concentrazioni di Ca-ione, o valori critici, minimo e massimo, al disotto ed al disopra dei quali il sangue non coagula più. Ed è su queste basi ormai sicure che il dott. Regoli sta facendo attualmente delle ricerche critico-sperimentali sull'uso del calcio nella cura delle emorragie.

17 giugno, 1902.

---

(1) Horne R. M. — Journ. of Physiol. XIX, 4, 356.

IV.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
diretta dal prof. comm. A. RIVA

Ferro organico ed inorganico nel trattamento delle anemie primarie e sperimentali

Osservazioni e ricerche cliniche e sperimentali

dei dottori FERRANTE APORTI, aiuto e SILVIO APORTI, interno.

Pochi rimedî nel campo della terapia sono più antichi del ferro e pochi più di esso furono oggetto di tante discussioni. Poichè, infatti, ancora ci sfuggono alcuni dati sul meccanismo d'azione di questo importantissimo metallo sulla economia animale, bene si comprende come la sua applicazione possa tutt'oggi essere argomento di vedute disparate e di interpretazioni diverse. Vi è però un fatto oramai bene acquisito dalla scienza ed oggi indiscusso, ed è questo: che vi ha pel ferro nel nostro organismo un bilancio quotidiano, come per tanti altri elementi, modificato il quale si hanno delle notevoli alterazioni che si esplicano sopratutto con disturbi della sanguificazione.

Come nel regno vegetale, così nel regno animale il ferro entra a far parte integrante dei nostri tessuti sotto diverse combinazioni, delle quali la principale nel nostro organismo è l'emoglobina: nel complesso del lavoro biochimico delle cellule, nei naturali processi emolitici quotidiani, v'ha quindi una parte di questo ferro che viene per diversa via eliminata e questa deve quindi venire rimpiazzata mediante la naturale via di introduzione degli alimenti. Ne viene di conseguenza che la comune fonte di ferro sia rappresentata dai cibi, sia animali che vegetali, che furono trovati — come è noto — più o meno ricchi di questo metallo.

Si hanno però moltissime cause, accidentali e morbose, che possono alterare il ricambio o produrre un così grave impoverimento del sangue, da rendere necessario un pronto intervento terapeutico. Allora l'arte interviene colla varia somministrazione del ferro.

Senonchè, sopratutto in questi ultimi anni, ci si è chiesto sotto quale forma esso possa venire meglio assimilato ed utilizzato dall'organismo, e cioè se sotto

forma di preparato semplice inorganico o sotto forma di preparato organico, simile il più possibilmente alla forma nella quale il ferro si trova negli alimenti. Ritengono molti autori, che la riparazione minerale dei tessuti non possa farsi coi preparati anorganici comunemente usati, epperò, per tali Autori, sarebbe in terapia indicato l'uso delle sostanze minerali istogenetiche, che trovansi sotto forma di speciali combinazioni organiche negli alimenti. A risolvere l'importante questione non è bastata l'asserzione quasi universale dei medici, nè la secolare tradizione la quale ci parla dei costanti risultati ottenuti negli anni trascorsi colla somministrazione di preparati marziali inorganici, sì che fu detto persino che « inest in ferro aliquid divini »! La scienza, che oggi più non si appaga delle semplici asserzioni, ebbe un lungo contributo di ricerche e di esperimenti su questo argomento. Così, sebbene già sino dalla metà circa del secolo scorso, Wright negasse l'assorbimento del ferro, e più tardi Wunderlich non ritenesse sufficientemente assodato che il ferro venga assorbito dal sangue, ma piuttosto agisca per via indiretta, pure si devono ad Hamburger le prime ricerche veramente importanti sopra tale argomento.

L'Autore alimentò una serie di cani con carne di cavallo, li portò ad un peso costante in ferro, ed in seguito somministrò loro una determinata quantità di solfato ferroso. Poi dosò il contenuto in ferro delle urine e delle feci e trovò che il ferro delle urine era aumentato di quantità minime, mentre riscontrò che quasi tutto il ferro rimanente — rispettivamente alla quantità introdotta — era stato eliminato colle feci. In un'altra serie di ricerche l'Hamburger esaminò la bile e non vi trovò aumento del contenuto in ferro. L'Autore ne trasse quindi la conclusione che il ferro medicamentoso non veniva assorbito dall'intestino.

Eccoci dunque davanti ad una delle più grandi contraddizioni scientifiche; i fisiologi negavano l'assorbimento del ferro, i medici ne affermavano la indiscutibile efficacia: come conciliare questi fatti? Kolbert sostenne che i rimedi ferruginosi operano solo per la irritazione che determinano sulla mucosa intestinale; secondo l'autore ne deriverebbe una iperemia, la quale favorirebbe la digestione e l'assorbimento degli alimenti.

Molto più complessa è la teoria di Bunge. Egli, come oramai a tutti è noto, immaginò che i composti inorganici di ferro servano a proteggere quelli organici. Nelle clorotiche — sempre secondo l'Autore — in seguito alla mancanza di acido cloridrico nel succo gastrico, si formano nell'intestino solfuri alcalini: ora se si somministra alle clorotiche del ferro inorganico in una certa quantità, questo fisserebbe lo zolfo dei solfuri stessi e così il ferro dagli alimenti verrebbe liberamente assorbito. Così soltanto si spiegherebbero i buoni risultati che nella clorosi si hanno colla somministrazione di preparati inorganici ferruginosi. I preparati dunque che vengono veramente assorbiti, sarebbero solo gli organici; e come l'Autore isolò dal tuorlo d'ovo del ferro in combinazione albuminoide molto stabile — appartenente al gruppo della nucleina — che egli chiamò ematogeno, così ritenne che questa combinazione rappresentasse anche la forma sotto la quale il ferro è contenuto nel latte e nei vegetali, dai quali alimenti normalmente originano nell'organismo le riparazioni delle nostre perdite in ferro.

Busch, Socin ed altri, che avremo occasione di citare più avanti, portarono un largo contributo di esperimenti alla teoria di Bunge. Socin, per esempio, alimentò cani e sorci con ematogeno; Busch somministrò ad alcuni ammalati ematina, emoglobina, pirogallolo, etc., e videro aumentare il *ferro nell'urina*. Da ciò gli AA. citati trassero la conclusione che i preparati da essi impiegati — combinazioni organiche del ferro — venivano bene assorbiti.

Ma tanto le esperienze di Hamburger, quanto la teoria di Bunge e le esperienze di Busch e di Socin, i quali giudicano l'assorbimento del ferro dalla eliminazione di questo metallo per le orine, non hanno per noi un rigoroso valore scientifico.

E cominciamo da Hamburger. L'autore, anzitutto, somministrò ai suoi cani del solfato ferroso, che è un preparato assai disadatto all'assorbimento. Cervello in fatti, avendo invece somministrato ad un cane del cloruro ferroso, in tale dose da corrispondere a quindici millgm. di ferro metallico, non ne trovò più che sei millgm. dopo due ore nel canale digerente; il che sembra dimostrare che il resto sia stato portato via dalle pareti intestinali e sia stato assorbito.

Ma v'ha di più, e cioè Hamburger giudicò che fosse o no avvenuto l'assorbimento del preparato inorganico di ferro impiegato, dalla quantità di metallo rinvenuto nelle urine e nelle feci. In queste egli trovò pressochè la quantità di ferro che — come già si disse — l'A. aveva già somministrato ai suoi cani da esperimento.

Ora, questa interpretazione e questo giudizio non sono assolutamente rigorosi. È noto a tutti che può darsi benissimo che il ferro entri nel tubo digerente, faccia tutto il giro del circolo entero-epatico e venga poi eliminato per la via dell'intestino o sposti il ferro del fegato. Quindi, la quantità del metallo Fe, rinvenuto nelle feci, non esprime per nulla se un dato preparato sia stato o no assorbito in una data misura. Già fino dal 1872 il Lussana aveva dimostrato che la eliminazione del ferro ingerito si effettua per mezzo del circolo entero-epatico, e questa geniale idea, applicata alla eliminazione dei medicamenti e sostenuta da Moroni, Paganuzzi, Albertoni, Ciotto, ecc., fu poi nel 1890 riconfermata dal Novi, al quale spetta il merito di avere definitivamente risolta la questione della eliminazione del ferro colla bile, non ostante le obbiezioni di Gottlieb, di Jacobi, di Dastre e di altri esperimentatori. Novi praticò la fistola biliare in alcuni cani, somministrò loro del ferro, sia organico che inorganico, a varie dosi, e ne studiò successivamente la eliminazione per la bile.

Egli pertanto venne alla seguente conclusione: che a somministrazione di un sale di ferro tiene dietro un aumento del metallo che si elimina in via fisiologica per la bile. Questo fatto, in linea generale, fu da noi pure ripetutamente controllato nel decorso anno in questa Clinica Medica, sopra di una cagna che era stata preventivamente operata di fistola biliare.

Dimostrato ciò, l'autore si chiede se sia proprio il ferro così introdotto quello che si trova in più nella bile e se esso si trovi nella forma sotto la quale fu somministrato, o se piuttosto non si tratti di una azione indiretta particolare

per la quale la eliminazione fisiologica del ferro sia aumentata, forse per accresciuto ricambio materiale.

Per l'Autore, la più naturale delle interpretazioni è che il ferro somministrato in dati modi si accumuli nel fegato, che certamente è il primo organo che incontrano i materiali provenienti dall'assorbimento gastro-intestinale. Allorchè la eliminazione del ferro superfluo colla bile è divenuta insufficiente e l'accumulo sul fegato è cresciuto oltre un certo limite, nel lavacro generale della circolazione sanguigna anche il fegato si spoglia di questa sostanza che ha ospitato e la cede rapidamente al sangue che tosto se ne libera per le urine, come si libera subito di una dose forte di ferro introdotta direttamente per via ipodermica o nelle vene. Avvenuto questo fatto è ancora possibile che il fegato riaccumuli del ferro e di nuovo poi se ne spogli col sangue.

Dagli studi di Novi apparisce dunque come tutto il ferro che introdotto per alimentazione, allo scopo di cura o per ragioni di studio, si è detto che passi inassorbito per le feci, possa invece veramente essere stato assorbito e poi eliminato colla bile.

V'ha poi un'altra serie di esperienze le quali dimostrano che il ferro che viene secreto dal fegato e ritorna a versarsi nell'intestino, può non rappresentare che una parte del ferro che si contiene in quest'organo, e tali esperienze si debbono sopratutto al Jacobi.

L'Autore nel 1891 iniettò un sale solubile di ferro in una vena e cercò poco dopo il ferro che si conteneva nella cavità del tubo gastro-enterico o nello spessore delle pareti prive di sangue. Gli animali sui quali esperimentò, avevano il canale digerente vuoto. I risultati dimostrarono che il ferro si trovava in quantità maggiore nelle pareti dell'intestino che non nel contenuto (da 4 a 5 volte di più), ma la quantità totale di ferro trovato in entrambi, nel caso più favorevole, non rappresentava che il 15 % del ferro iniettato. Il resto dove era andato? Non nelle orine, dove se ne trovarono traccie per tre ore, traccie che poi scomparvero; non nel sangue, perchè in tal caso avrebbe dovuto continuarsi la eliminazione del ferro in eccesso attraverso i reni: necessariamente quindi si doveva ammettere che il ferro si fosse deposto in qualche organo. Quale fosse questo organo non si potè affermare con una prova diretta, ma con tutta probabilità, secondo l'Autore, era il fegato, che nell'esperienza del Jacobi si trovò assai ricco di ferro. Se poi si fa quest'altra esperienza, di iniettare direttamente la soluzione di ferro nel sistema della porta, non si trova che una leggerissima e passeggera reazione del ferro nelle urine. Anche Gottlieb, avendo iniettato ferro direttamente nel sangue, trovò poi che il parenchima del fegato conteneva questo metallo in quantità superiore alla norma.

Da questi interessanti studî, in capo ai quali ci piace ricordare sopratutto quelli veramente esaurienti del Novi, risulta chiaramente dimostrato, se non altro, che il *ferro somministrato per bocca può venire benissimo assorbito dal tubo digerente e, successivamente, attraverso al tubo digerente eliminato.* Risulta inoltre da quelle ricerche che non tutto il ferro viene però eliminato per l'intestino e che diverse sono le circostanze che possono aumentarne o no l'eliminazione per le

urine, e che vi sono degli organi intermedî — sia che il ferro venga somministrato per la bocca o per altre vie — i quali possono trattenere il sale di ferro in misura maggiore o minore, a seconda della quantità che venne somministrata, della sua composizione, della sua solubilità, ecc. Per tutti questi fatti, le determinazioni di Hamburger non possono avere un valore assoluto rispetto all'assorbibilità dei preparati inorganici, e le ricerche di Busch, di Socin e di tutti coloro che tenevano calcolo del ferro rinvenuto nelle urine, come indice della quantità che di tale metallo doveva essere stata trattenuta dall'organismo, non possono essere tenute in grande conto.

Nè maggiore valore dovrebbe avere, a nostro avviso, la teoria ingegnosa del Bunge. Prima di tutto non è vero che il succo gastrico delle clorotiche sia sempre privo di acido cloridrico, e poi non è dimostrato che la cura ferruginosa modifichi di molto i processi putrefattivi intestinali. Vi sono delle esperienze che negano quest'ultima asserzione. Withe Hall sottopose un certo numero di clorotiche soltanto a buona alimentazione, riposo in letto, e alla somministrazione di acidi: ebbene, con tale trattamento, non ottenne certo un forte aumento emoglobinico, mentre che potè ottenere invece un aumento colla somministrazione del ferro.

Cantù ritenendo che l'acido cloridrico versato in abbondanza dallo stomaco nell'intestino serva come antisettico ed apporti una diminuzione dei prodotti di fermentazione intestinale, dosò l'SO_4 totale combinato e coniugato e trovò quest'ultimo più o meno diminuito nelle clorotiche: nel rapporto di 1: 14 – 1: 16. E nemmeno quei supposti processi putrefattivi, di cui parla il Bunge, furono trovati esagerati nell'intestino delle clorotiche, dalle ricerche fatte da Rethers, Stockmann, Morner, Conti e Vitali. Questi ultimi autori studiando i processi putrefattivi in alcune fanciulle clorotiche sottoposte ad un uguale regime, vennero, dopo accurate ricerche, a queste importantissime conclusioni: 1° che i processi putrefattivi intestinali nella cloro-anemia anzichè essere in aumento, rispetto alla norma, sono in diminuzione; 2° che l'acido cloridrico diminuisce i processi putrefattivi intestinali, mentre la cura ferruginosa non li modifica sensibilmente.

Queste esperienze nella loro eloquenza infirmano così esplicitamente le osservazioni del Bunge che noi troveremmo superfluo aggiungere ad esse qualsiasi commento.

Anche Marfori negò recisamente l'assorbimento del ferro sotto forma di preparati inorganici. Marfori, come è noto, e dopo di lui Schmiedeberg, trovò nel fegato dei maiali un corpo albuminoso ferrato che fu chiamato col nome di ferratina. Fu poi dal Marfori e da Schmiedeberg preparata una ferratina artificiale e dagli autori stessi, separatamente, fu studiato l'assorbimento di tale preparato che fu trovato dotato di una grande assorbibilità. Il Marfori stabilì anche un confronto sia colla ferratina naturale ed artificiale, che con preparati inorganici. L'autore trovò colle sue esperienze che il ferro sotto la forma di ferratina viene in linea generale notevolmente assorbito, mentre il preparato inorganico verrebbe assorbito punto o poco.

Dopo il Marfori — pure sulla ferratina — riprese lo stesso ordine di ricerche il De Filippi. Egli col metodo microchimico studiò l'assorbimento di quel preparato e stabilì che tale assorbimento per la via gastrica è analogo a quello che si ha portando lo stesso preparato direttamente nel torrente circolatorio colle iniezioni endovenose.

Degne di nota sono pure le esperienze assai interessanti di Cloetta il quale potè dimostrare l'assorbimento di notevoli quantità di ferratina in anse intestinali isolate (fistole di Hermann).

E così, seguendo questo ordine di studi e di ricerche, altri preparati furono scoperti e studiati. Siegfried colle sue ricerche sull'acido della carne scoperse la carniferrina, sostanza che può essere considerata come corpo di passaggio fra i preparati marziali ed il ferro alimentare. Con questo preparato Hall esperimentò su cani e sorci in doppia serie di esperienze e trovò che gli animali tenuti ad una dieta povera di ferro contenevano nel loro corpo anche meno ferro degli animali che erano stati tenuti ad una dieta commista a carniferrina.

Così mentre gli uni studiarono le combinazioni di passaggio tra il ferro e le sostanze componenti i nostri tessuti e cercarono di ottenere artificialmente preparati i quali più da vicino si assomigliassero ai composti organici sotto i quali il ferro si trova nel nostro organismo, gli altri cercarono invece di somministrare questo metallo sotto la forma migliore nella quale si trova in natura, allo stato di combinazione organica (emoglobina e suoi derivati). Ed ecco sorgere i lavori della scuola di Dorpat che tendono a menomare la vantata azione della ferratina per dimostrare invece la utilizzabilità dei preparati ferrici derivanti dal sangue: emoglobina e suoi prodotti di riduzione: emolo, zinco-emolo, emogallolo di Robert.

Però i tentativi *speciali* fatti dai vari autori per stabilire sperimentalmente un confronto tra l'efficacia dei vari preparati, o almeno tra il ferro medicamentoso e il ferro degli alimenti, certamente non sono molto numerosi e per questa ragione l'importante problema rimane oggi ancora insoluto. Ciò non ostante è d'uopo ricordare che già dal 1851 Vio aveva osservato che i gatti ridotti a mal partito dal digiuno di parecchi giorni si rimettono assai rapidamente se ricevono un cibo ricco di ferro organico, più che se viene loro somministrato artificialmente del ferro medicamentoso.

Hösslin nel 1882 somministrando a dei cani un nutrimento del tutto privo di ferro e sottoponendoli contemporaneamente al salasso ripetuto, produsse una anemia artificiale che secondo l'autore potevasi in parte paragonare alla clorosi dell'uomo. Egli dunque ad uno di questi cani somministrò del lattato di ferro e vide che in esso, non ostante le forti sottrazioni sanguigne, la diminuzione dell'emoglobina nel sangue era molto minore che in altri cani di controllo. Di più l'autore somministrò ad un gatto ancora lattante da un cmc. ad uno e mezzo (al giorno) di soluzione di albuminato di ferro e trovò che dopo 54 giorni questo gatto aveva il 9.5 per cento di emoglobina, mentre gli altri gattini non trattati col ferro non avevano che il 6.29 di emoglobina.

Kobert negò sempre energicamente ogni assorbimento intestinale di ferro

inorganico, mentre Walter trovò positivo l'assorbimento del ferro ridotto all'idrogeno, in sei uomini.

Interessantissime sono in vero a questo proposito le esperienze di Coppola e quelle successive di Oddi e Lo Monaco.

Coppola nel 1890 mantenne alcuni galli con nutrimento privo di ferro e successivamente introdusse loro per la via digestiva del ferro minerale che ebbe la proprietà di aumentare subito la quantità di emoglobina circolante e di correggere le gravi alterazioni sanguigne che erano state indotte precedentemente dalla inanizione del ferro.

Oddi e *Lo Monaco* continuando le esperienze del Coppola si servirono di cani e prepararono loro un miscuglio di tutti i principii alimentari della farina, privi del ferro. Tre cani morirono, il quarto potè sopravvivere il tempo necessario perchè apparissero le alterazioni del sangue e si potesse sottoporre ad alimentazione con aggiunta di ferro (lattato di ferro). Dalle loro esperienze gli AA. concludono che il sangue dei mammiferi i quali vengono privati di ferro subisce delle alterazioni caratteristiche e che l'organismo loro va impoverendosi di ferro. Delle alterazioni del sangue quella che ha più importanza ed è più evidente è la diminuzione di emoglobina.

Somministrando all'animale, coll'alimento, 25 ctg. di ferro, quotidianamente per otto giorni, l'emoglobina rapidamente salì da 65 a 79 e scomparvero le alterazioni dei globuli, speciali alterazioni che sogliono comparire nella inanizione di ferro.

Samojloff trovò nel 1893 che il ferro ossidato e saccarato e che l'ossicloruro si assorbono nella proporzione del 0.034, 0.087 per cento.

Künkel, colle sue bellissime esperienze portò uno dei migliori contributi alla questione presente. Egli somministrando ferro ossiclorato nei topi dimostrò poi un aumento del ferro generale del corpo, e nei cani giovani col medesimo preparato trovò un aumento del ferro contenuto nel fegato.

Macallam, dopo la somministrazione di peptonato, solfato, fosfato di ferro trovò per via microchimica più abbondante del normale il ferro nell'epitelio del duodeno. Somministrando poi quei preparati a grandi dosi l'autore trovò che il ferro è dimostrabile anche nei capillari e nelle pareti stesse dei capillari.

Woltering dimostrò che il ferro medicamentoso non ha solo una azione di protezione del ferro organico, come supposero Hannon, Klezinski e Bunge, ma viene veramente assorbito anche allo stato di combinazione inorganica. L'autore trovò infatti che aumenta il ferro del corpo quando si somministra agli animali solfato di ferro mentre questo aumento manca quando invece del ferro si somministra per via interna un altro corpo che pure possa ugualmente fissare l'acido solfidrico: il manganese.

Hochaus e *Quinke* studiando l'assorbimento del ferro e la sua separazione nel canale intestinale si servirono nelle loro ricerche sopratutto del metodo microchimico. Essi impiegarono nelle loro esperienze diversi preparati di ferro — carniferrina — ferratina — ferro peptonato — ferro idrico — e *non riscontrarono una differenza nell'assorbimento.* Una grande dose di ferro invece sotto forma di

ossido di ferro idrato causò dei disturbi nella nutrizione: sotto forma di carniferrina non ne causò alcuno.

Justus Gaule riuscì a dimostrare per mezzo del solfidrato di ammonio che il ferro introdotto nel ventricolo allo stato inorganico (cloruro ferrico) *si trasforma in combinazione organica* con una parte integrale del contenuto stomacale per opera, probabilmente, di un idrato di carbonio. Tale combinazione, secondo l'autore, passa nel duodeno ed ivi si scioglie: l'epitelio si impossessa del ferro che attraversando le lacune linfatiche del tessuto adenoide passa nel vaso linfatico centrale dei villi intestinali: di qui riesce nel torrente linfatico, percorre le ghiandole del mesenterio e compare nel dotto toracico nuovamente in combinazione organica, probabilmente con un corpo albuminoide. Dal dotto toracico si versa poi nel sangue e da esso viene tolto per opera della milza ove il ferro stesso si deposita in combinazione sempre più lassa nelle cellule della polpa.

Hari somministrando ferro ridotto all'idrogeno ad animali da esperimento potè poi dimostrare sulla mucosa gastrica le note microchimiche del ferro.

Cloetta volendo studiare l'assorbimento del ferro nell'intestino e la sua relazione colla formazione del sangue somministrò ad alcuni cani tenuti a dieta lattea dei preparati di ferro, organici ed inorganici. L'autore, come già ebbimo occasione di dire in principio, arrivò a dimostrare in anse intestinali isolate forte l'assorbimento della ferratina. Egli inoltre trovò che il ferro organico viene meglio assorbito dell'inorganico, infatti il contenuto di ferro del fegato fu di gran lunga maggiore in animali trattati a ferratina che non in animali ai quali venne somministrato lattato di ferro.

Degne di nota sono pure le ricerche di *Gola* fatte nel decorso anno nell'Istituto di farmacologia di Torino sul comportamento di alcuni composti di ferro nella digestione artificiale. È noto che sino dal 1896 *Cervello* studiando l'assorbimento del ferro minerale e le sue trasformazioni chimiche nel tubo digerente, aveva dimostrato che i preparati inorganici in contatto cogli albuminoidi alimentari e coi tessuti nel tubo digerente si trasformano in composti albuminosi molto analoghi alla ferratina e facilmente assorbibili. Gola, richiamandosi alle ricerche di Cervello, sottopose vari composti di ferro (albuminati di ferro del commercio o preparati in laboratorio, peptonati, ferratina, citrato, lattato di Fe, percloruro di ferro, ecc.) alla digestione artificiale con albumina in succo gastrico, in succo pancreatico ed alla doppia digestione gastrica e pancreatica. Gli risultò che il lattato, il citrato conservano, anche dopo digestione, la loro natura anorganica: il percloruro, gli albuminati, i peptonati, le ferratine danno le reazioni di ferro organico. Di più tale trasformazione secondo l'autore si avrebbe solo se si mescola albumina al preparato in via di digestione.

La disparità dei risultati ottenuti dunque dai diversi autori anzichè risolvere l'importante problema sulla efficacia e sulla assorbibilità dei sali inorganici di ferro aveva ingenerato una maggiore confusione in proposito. Era quindi necessario stabilire bene due fatti e cioè: è proprio vero che i sali inorganici di ferro non vengono utilizzati dall'organismo nella riproduzione sanguigna? e se essi vengono utilizzati è proprio vero che lo sono meno dei preparati così detti organici?

Alla soluzione del primo quesito, dietro il consiglio del nostro maestro professore Riva, uno di noi portò due anni or sono un contributo discreto di esperimenti.

L'A. pensò anzitutto a mettersi in condizioni tali da rendere indiscutibile che gli effetti ottenuti non fossero dovuti al rimedio impiegato. Quindi scegliendo i cani come animali da esperimento li sottopose ad una dieta rigorosamente priva di ferro e costituita da albumi d'ovo fritti in grasso di bue Poi praticò ripetuti salassi ai cani stessi per una serie di tempo oscillante da 25 giorni a più di un mese. Così facendo osservò che dopo ogni singolo salasso i due elementi emoglobina e globuli rossi tendono sempre a risalire sino a che viene un momento in cui l'emoglobina rimane stazionaria e poi tende a discendere, mentre la produzione globulare continua, indipendentemente dallo scemare della quantità emoglobinica.

Se si sacrifica l'animale in questo momento e si determina la quantità di ferro contenuta nei diversi suoi organi, si trova non solo che tale quantità è scarsissima, ma ben anche che non esiste più quasi differenza percentuale fra la quantità contenuta negli organi diversi: in complesso cioè rimane bene stabilito che il mancato ripristinamento della emoglobina è dovuto al fatto che nei diversi organi e sopratutto nel fegato non esiste più ferro di scorta, elemento indispensabile per la riproduzione dell'emoglobina. Ora, intervenendo in questo momento col ferro, mediante iniezioni endovenose di soluzione di citrato di ferro ammoniacale l'A. riuscì in otto giorni a sollevare il tasso emoglobinico notevolmente. In un primo caso sette iniezioni riportarono l'emoglobina da 50 (emometro del Fleischl) a 95, in un secondo caso quattro iniezioni portarono il tasso da 27 a 55, e in un terzo caso con sette inezioni di ferro si portò l'emoglobina da 28 a 70.

Questi fatti dimostrano quindi in modo indiscutibile che il ferro inorganico viene utilizzato dall'organismo. Così la teoria del Bunge non appare fondata su cardini rigorosamente scientifici e la prova sperimentale mise fuori dubbio l'efficacia dei preparati marziali inorganici.

Rimaneva ora la seconda parte del problema da sciogliere e cioè ricercare se davvero i preparati organici presentano un vantaggio sugli inorganici, nella cura delle anemie. Il problema non ha solo un certo interesse dal lato terapeutico: esso è interessante anche dal lato fisiologico. L'organismo dove prende il suo ferro? Dagli alimenti ove esso trovasi strettamente legato in combinazione organica. Per impadronirsene non è lecito pensare che l'organismo stesso faccia un doppio lavoro di scomposizione e di sintesi per crearsi egli stesso una combinazione albuminosa adatta alle sue esigenze individuali? E se avviene così non è lecito pensare che somministrando ferro inorganico che possa essere tollerato, gli si risparmi tutto il primo lavoro di scomposizione? Noi mettiamo avanti questa ipotesi con tutta la circospezione dovuta all'importanza dell'elevato quesito di fisiologia però non possiamo nasconderci che l'ipotesi ha il suo lato attraente e logico.

Come abbiamo visto dalle esperienze dei diversi autori cui abbiamo rapidamente accennato, vari furono i tentativi fatti per confrontar fra loro l'efficacia dei diversi preparati organici ed inorganici.

Essi però hanno due difetti: anzitutto non camminarono parallelamente alla prova clinica ed in secondo luogo non tutti seguirono un metodo di ricerca sicuro e preciso.

Non basta alimentare un cane a latte e a ferro (organico od inorganico) e poi cercare a fine della cura se esso si presenta più o meno anemico, non basta ucciderlo, ad esperienza finita e poi dalla quantità di ferro più o meno abbondante riscontrata nel fegato o nella milza concludere che quel dato preparato ferruginoso venne più o meno abbondantemente assorbito. Chi l'aveva calcolato il ferro di scorta preesistente alla cura marziale? e chi può dire con precisione quanto di esso *ferro di scorta* fu contemporaneamente alla somministrazione del ferro medicinale, utilizzato nella riproduzione sanguigna?

Ma v'ha di più. Non è soltanto dell'assorbimento che noi dobbiamo tenere calcolo, isolatamente, ma anche della misura nella quale il ferro viene utilizzato. E per studiare ciò bisogna tenere calcolo di una quantità di coefficienti, presi complessivamente, e cioè: ferro di scorta, condizioni di sanguificazione, peso del corpo, cibo introdotto, ecc. Se, ad esempio, si somministra un determinato preparato di ferro ad un animale precedentemente dissanguato, e la sanguificazione si mantiene buona, e poi sacrificandolo si trova che il suo contenuto ferruginoso epatico o splenico (ematogeno, ferratina, ferro di scorta, epatina, nucleoproteide, ecc., secondi i diversi autori) risulta essere assai scarso, si potrà dire con certezza che tale preparato venne, o meno, assorbito ed utilizzato? E si potrà rigorosamente trarre un giusto criterio di confronto sulla assorbibilità di un preparato ferruginoso dalla quantità di ferro che viene eliminato dall'organismo, o dalla quantità che di tale metallo si deposita nei diversi organi? Non può darsi forse che qualche preparato entri più direttamente o più rapidamente in circolo, accelerandovi le funzioni cui è destinato e venga poi con maggiore celerità eliminato, in parte come elemento di rifiuto, dopo di avere compiuto il suo ciclo metabolico, mentre altri invece si indugiano di più in determinati organi nei quali debbono essere elaborati?

Ond'è che per venire ad una conclusione che abbia rigorosa serietà scientifica, in questo importantissimo argomento, bisogna accoppiare la prova clinica alla prova sperimentale; e per quest'ultima lo studio deve essere più complesso e deve tener calcolo complessivamente della alimentazione, del peso del corpo, del ferro di scorta e dei diversi elementi del sangue. Tutto questo noi credemmo opportuno ricercare.

(*Continua*).

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno IX. Roma, ottobre 1902 Vol. IX-M. (fasc. 11).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

RODOLFO VIRCHOW

(*13 ottobre 1821-5 settembre 1902*)

I suoi meriti sono così grandiosi e sono stati così onorati dal mondo scientifico, che faremmo cosa vana e nello stesso tempo impari alle nostre forze, se pretendessimo illustrarli.

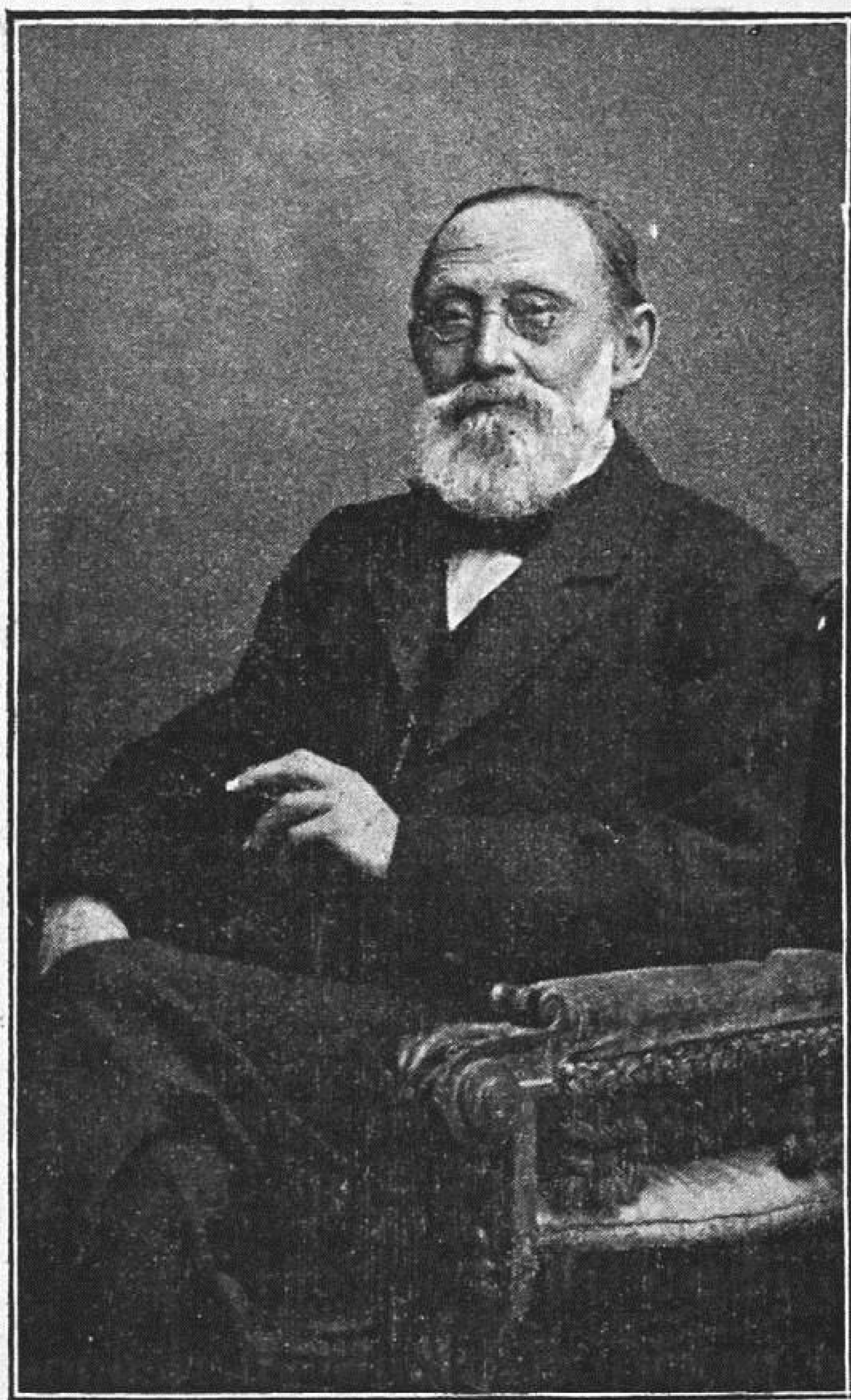
Intendiamo soltanto pagare il tributo di riconoscenza e di venerazione alla memoria dell'uomo, cui è specialmente dovuto il progresso della medicina nel secolo XIX; la cui vita fu un esempio di lavoro indefesso e coscenzioso, di insegnamenti universalmente ricercati e di fede operosa nel bene e nell'avvenire sociale.

Gli dobbiamo particolare gratitudine noi per la predilezione costantemente dimostrata per la nostra Italia, per gli onori che ha reso al nostro grande Morgagni, della cui opera si piacque dirsi *continuatore;* per l'alta e salda amicizia che ha sempre avuto per il nostro insigne direttore, il professore G. Baccelli.

Quando Roma fu scelta a sede dell' XI Congresso internazionale, egli, settantenne, volle, nei tre anni che intercedevano, imparare a parlare la

lingua italiana. Volle e vi riuscì perfettamente. Misura delle solide qualità della sua mente e insieme delle simpatie per l'Italia.

Lo sentimmo leggere nel nostro idioma alla seduta inaugurale il suo saluto a Roma e all'Italia, tra l'ammirazione del mondo scientifico e le calde ed entusiastiche acclamazioni di tutti i presenti. Si vedeva dapertutto quel vecchino vivace, arzillo, instancabile, alle adunanze come alle feste. Quantunque piccolo della persona, si distingueva subito, spiccava tra tutti, per l'incanto che moveva dalla fisonomia aperta e intelligente, illuminata dalla soddisfazione di aggirarsi ammirato là dove gli antichi romani avevano vissuto.



Fot. Le Lieure - Roma.

Perchè più dolci i ricordi di quei giorni tornino alla mente dei medici italiani abbiamo decorato questo numero del ritratto fatto qui in quella occasione.

*
* *

La profonda preparazione scientifica e l'accuratezza che poneva in ogni cosa, hanno dato equilibrio ed armonia alla multiforme sua attività.

Insegnò dai 26 agli 80 anni con passione di apostolo, con la coscienza di compiere semplicemente il *suo più sacro dovere.*

Il *maestro* esplicò l'opera sua con le lezioni, poco brillanti nella forma ma dense di dottrina e ricche di dimostrazioni.

La potenza di porre attenzione a cose che altri giudicherebbe di poco conto, questa leva dei geni, lo faceva parere a tutta prima ai giovani come un pedante. Ed abituò i suoi scolari a raggiungere le più eccelse verità meno con la ricchezza e ricercatezza dei mezzi che non con i metodi semplici, con l'osservazione esatta, con la deduzione rigorosa.

La sua carriera fu rapida e brillante, malgrado fosse poco bene viso ai governi per le sue idee radicali.

Prosettore della *Charité* di Berlino a 25 anni, diveniva libero docente a 26; ma fu espulso dall'insegnamento nell'anno successivo. Presto fu però chiamato professore all'Università di Würtzburg. Vi rimase dai 29 ai 35 anni, destando tale fama intorno al suo nome, che il governo stesso lo volle richiamare a Berlino a dirigere l'istituto di patologia generale e di anatomia patologica.

Alla sua scuola dedicò allora la piena virilità della mente e del corpo, rendendola il centro d'attrazione di tutti gli studiosi. Ivi compirono o perfezionarono la loro educazione i professori delle scuole mediche del mondo. E come da lui s'è intitolato il nuovo ospedale di Berlino, con maggior ragione col suo nome si chiama il grandioso Istituto di anatomia patologica ch'ei fece erigere, cui donò oltre 23,000 pezzi da lui raccolti, e cui volle si erogassero le 300,000 lire che i medici riunirono in suo onore nell'ottantesimo compleanno.

Ben due volte gli fu conferito il posto di rettore dell'Università.

Il suo insegnamento, per quanto efficace, sarebbe rimasto circoscritto, se egli fin dal 1847, intendendo gli alti uffici della stampa, non avesse fondato l'*Archivio per l'anatomia e fisiologia patologica e per la medicina clinica.* Con l'archivio che giustamente tutto il mondo onora col nome di *Archivi di Virchow*, egli spandeva per il mondo l'eco dell'anima sua.

E, per converso, fondò un periodico che ripercotesse le vibrazioni del lavoro mondiale e desse la misura del movimento medico scientifico. A' suoi *Jahresberichte* ebbe condirettori prima Einsenmann, poi Hirsch, ora Posner.

Se gli *Archivi*, di fronte al necessario specializzarsi delle singole branche in nuovi e distinti periodici, avevano negli ultimi tempi perduto di importanza, gli *Jahresberichte* vivono tuttavia floridamente.

Le sue pubblicazioni comprendono 125 volumi e un migliaio di opuscoli.

Citiamo solo alcune delle opere principali: *lo studio delle flogosi nelle parti dell'organismo sprovviste di vasi sanguigni, specie la cornea; la sco-*

perta della leucemia come entità morbosa; le flebiti, le trombosi, le embolie; la identità morfologica dei corpuscoli delle ossa, cartilagini e tessuto connettivo; la degenerazione amiloide e la sua reazione iodica; l'avvelenamento per fosforo; le pneumoconiosi; la teoria dei tumori; la clorosi in rapporto con le anomalie vasali.

Ma la base che Virchow mise al progresso degli studi medici e alla sua fama imperitura è la *patologia cellulare.* Il suo nome è ad essa indissolubilmente legato.

La sua teoria cellulare, dopo la prima lusinghiera accoglienza, parve contrastata dagli studi batteriologici, e già per alcuni pareva volgere al tramonto. Ma Virchow ebbe la dolce soddisfazione, negli ultimi anni di sua vita, di vedere risorgere e trionfare, sia pure un po' trasformate, le sue dottrine. Ventura somma, rara, concessa solo a chi, per l'ingegno luminoso, molto giovane ha sorpassato i tempi e per l'onestà dell'osservazione ha descritto esattamente il vero.

Agli studi della patologia associò l'antropologia. Più che numerare i principali lavori, qui è anche opportuno accennare alle sue idee sul darwinismo, spesso fraintese. Era lungi dal negare la bontà dei metodi e le basi della teoria dell'evoluzione; soltanto, gli studi anatomici su crani di razze inferiori non gli permisero di riconoscere nelle scimmie l'anello di congiunzione con l'uomo. Ammise però che questo anello poteva essere trovato ulteriormente.

I legami dell'antropologia con l'archeologia sono abbastanza stretti. Egli non solo ne seguiva lo sviluppo, ma si dedicò personalmente a ricerche sull'antica civiltà greca e sull'egiziana, viaggiando l'Egitto e il Peloponneso e scrivendo relazioni interessantissime. Delle continue e istruttive scoperte archeologiche che si sono venute facendo in Italia, s'interessava vivamente.

Ma tutte le branche della grande coltura filosofico-letteraria attrassero la grande anima sua. E le conferenze d'indole storica e sociologica e quelle su Schiller e su Goethe, sono la prova della sua dottrina e de' suoi fini gusti letterari.

Non dominò soltanto dalla scuola e coi libri, ma per la larghezza delle idee inspirate a' più sani sentimenti liberali e alla necessità d'un progressivo rinnovamento sociale. Fu il primo esempio moderno del medico che lo studio dell'uomo e delle sue infermità estende a nobile funzione sociale.

Col suo ardito giornale *Medizinische Reform*, vissuto appena un anno (1848), non solo creò i nomi, ma dette contenuto e impresse vita alle parole *medicina sociale* e *politica sociale.*

Dal laboratorio alla cattedra, dalle lotte parlamentari per affrettare l'èra della democrazia politica, all'organizzazione dell'ambulanza sanitaria per la guerra del 1870 e alle questioni municipali per il rinnovamento igienico di Berlino, lo scrupoloso adempimento de' suoi impegni, qualunque si fossero le difficoltà e le amarezze da incontrare, costituì la sua divisa.

Infatti alle alte concezioni politico-sociali come alle grandi dottrine scientifiche arrivò con gli stessi metodi: l'analisi esatta dei fatti, la logica nel dedurre, la potenza nel generalizzare.

La conoscenza intima dei processi morbosi e la commozione profonda per le umane sofferenze avevano già in lui giovanissimo destato i sensi della pietà affettuosa, donde germogliarono, quando riferì sulla missione in Slesia per lo studio del tifo petecchiale, ampie proposte di riforme sociali. Le proposte assai liberali, insieme con la vivace attitudine personale, gli procurarono sul momento l'ira del governo reazionario, e gli allontanarono per sempre un po' le grazie ufficiali.

Incurante dei vantaggi che perdeva, rimase fin che visse uno dei capi dei partito progressista nel parlamento prussiano.

Presiedette la commissione per la pesca, cui si deve l'importante legislazione tedesca, e prese gran parte nel redigere le classiche leggi di sanità pubblica (vaccinazione, ispezione dei generi alimentari, profilassi, ecc.).

Dal 1880 al 1893 fu anche membro del Reichstag tedesco. Nella grande politica fu meno fortunato. A questo precursore dei tempi nuovi, a questo vero e fedele sostenitore del popolo, il socialismo invadente sostituì un sarto.

Dal 1861 fu sempre consigliere municipale di Berlino, attendendo, malgrado gli anni e le occupazioni crescenti, con devozione all'ufficio e contribuendo largamente al rinnovamento igienico della città (fognatura, ospedali, stabilimenti di disinfezione, condottura d'acqua, ecc.).

Le suaccennate qualltà dell'uomo erano coronate dalla fierezza del carattere amante della lotta, dall'austera nobiltà della vita, schiva dei fatui onori e della volgare popolarità

*
* *

Ammirato per l'operosità, per l'ingegno e per i suoi nobili sensi, tutto il mondo scientifico lo venerò ne' giubilei per il 70° compleanno (1891), per i 50 anni di laurea (1893), per i 50 anni di attività accademica (1897), per i 50 anni di professorato (1899), finalmente nel modo più solenne e più univer-

sale nel 1901 al suo 80° anno. In quel giorno del trionfo, un inglese e un italiano volle a' suoi lati: Lister e Baccelli.

Ma, forse più che per le qualità individuali e per così colossale quantità di armonico e illuminato lavoro, egli passa glorioso ai posteri per un'altra ragione.

Nelle scienze biologiche, che sono in continuo perfezionamento e perenne trasformazione, l'importanza dei grandi uomini non basa sulle punto dogmatiche verità da loro scoperte, ma invece sulla spinta ch'essi hanno dato, col loro indirizzo e col loro metodo, a nuovi studi, a ricerche nuove.

Pochi uomini sono stati, sotto questo rapporto, così grandi come Virchow, che per 50 anni ha servito di guida nelle scienze mediche.

Bandì i vecchi sistemi, costituiti per buona parte di vedute filosofiche e di concetti astratti; riportò l'idea anatomica in medicina e completò i dati della anatomia macroscopica e dell'istologia con l'esperienza clinica e con gli esperimenti sugli animali.

Adunque non ha il merito di avere costrutto un sistema, ma d'aver insegnato un metodo, il metodo che ha innalzato la medicina all'attuale sviluppo.

E l'opera del *fondatore della Patologia moderna* che ora è diffusa nel mondo da coloro che furono suoi discepoli, verrà a mo' di valanga accrescendosi di meriti, di generazione in generazione, e darà risultati tanto più grandiosi e più promettenti, quanto più progrediti diverranno i mezzi di analisi. Così veramente s'immortalano gli uomini.

Questo periodo della medicina che, radicato in Morgagni, ha svolto la medicina sperimentale, e s'avvia al perfezionamento della medicina clinica, nella storia passerà col nome di « periodo di Virchow ».

A questo profondo convincimento storico dovette inspirarsi Guido Baccelli, quando volle che per il 1901 gli italiani gli offrissero un quadro, ove le effigi di Morgagni e di Virchow erano strette da un nastro col verso:

Ut quos corda fovent praesentes lumina spectent.

V. Ascoli.

II.

LABORATORIO BATTERIOLOGICO DELLA SANITÀ PUBBLICA
Direttore, Prof. B. GOSIO

Sulla depurazione rapida del vaccino antivaioloso

PER IL DOTT. EDMONDO SBRISCIA
assistente.

(Continuazione; vedi fasc. 10).

IX

ESPERIENZE COLLA GLICERINA.

Ho detto, e si ritiene generalmente, come spetti alla glicerina l'azione depuratrice che constatiamo avvenire sempre gradatamente nel vaccino. Ma, dopo ciò che ho esposto, emerge chiaramente come la temperatura abbia una parte importantissima in questa azione depuratrice: in altre parole, come la depurazione avvenga in modo assai più rapido, quando agiscano sul vaccino l'azione della glicerına combinata a quella di adatta temperatura.

Per provare meglio la verità di ciò, per mettere bene in evidenza la parte che spetta all'azione della glicerina e quella che spetta alla temperatura, ho ritenuto utile di eseguire delle esperienze simili a quelle descritte, adoperando non più vaccino, bensì sola glicerina a cui veniva aggiunta una cultura di batteri. In altre parole, preparai della glicerina Price sterilizzata, in tubi: vi aggiunsi delle culture di batteri diversi e la conservai a temperature diverse, andando poi a studiare giornalmente i germi distribuitivi.

Anche qui potei ripetere le esperienze, mutandone le condizioni. Adoperai cioè alle volte glicerina pura, alle volte glicerina ed acqua variandone le proporzioni, ossia:

1 p. di glicerina ed 1 d'acqua;
1 p. di glicerina e 2 d'acqua;
1 p. di glicerina e 3 d'acqua.

I germi che studiai furono parecchi: Stafilococco piogeno aureo, Stafilococco piogeno albo, B. prodigioso, B. coli, Proteus vulgaris, B. della peste, B. della difterite, B. del carbonchio ematico.

Dapprima sperimentai così: presi delle culture giovani, in agar, e rigogliose

di Stafilococco aureo. Ne raschiai la patina con spatolina e la distribuii in tubi di glicerina sterilizzati, in modo che venisse uniformemente mescolata glicerina e patina di cultura. Di questi tubi parte ne riposi in refrigerante a 15° C, parte in stufa a 37° C. Dopo 1 giorno prelevai, con una pipetta sterile di Pasteur, un centimetro cubico di questo materiale tenuto a 15° e, rispettivamente, uno di quello tenuto a 37° e lo distribuii in tubi di brodo che misi debitamente a sviluppare. Constatai lo sviluppo dello Stafilococco in tutti e due i tubi di brodo. La stessa operazione ripetetti dopo 2, 3, 4, 5 giorni.

Dopo il 5° giorno notai ancora sviluppo nel tubo di brodo insemenzato con la glicerina conservata a 15°, mentre rimase sterile l'altro insemenzato con la glicerina conservata a 37°. Lo stesso ripetetti al 6°, 7°, 8°, 9°, 10° giorno. Dopo il 10° giorno rimase sterile anche quello della glicerina a 15°.

Risultato pressochè identico ebbi per lo Stafilococco albo.

Il B. prodigioso, pel tubo conservato a 37°, non diede piu sviluppo già dopo 48 h, mentre per quello a 15° rimase vivo anche dopo 6 giorni.

Negli uni e nell'altro (Stafilococchi e Prodigioso) ripetetti l'esperienza con glicerina ed acqua con proporzioni diverse 1 : 2; 1 : 3 e con risultati pressochè identici.

Fatte queste prove preliminari, passai ad eseguire altre esperienze con altri batteri, seguendo in queste ricerche una tecnica che mi potesse rendere, ancor meglio, conto della rapidità più o meno grande con cui agiva la temperatura. Fondamentalmente il principio seguìto è sempre lo stesso. La differenza sta in ciò; che invece di adoperare culture in brodo per giudicare se i germi rimasti a contatto con la glicerina si conservassero vivi o meno, adoperai delle culture a piatto in agar, in modo da poter fare anche il conteggio delle colonie rimaste vive e sviluppate, seguendone così giornalmente le vicende.

Seguii, in altre parole, il procedimento stesso usato per il vaccino.

Il germe adoperato questa volta fu il B. coli.

Partii da una cultura in brodo di 24 ore. Due centimetri cubici di tale cultura furono aggiunti in un tubo contenente 8 cmc. di glicerina, o meglio dirò di una miscela fatta di 1 p. di glicerina e 2 p. di acqua, debitamente sterilizzata. Di tali tubi ne preparai parecchi, e, dopo aggiuntivi 2 cmc. di cultura di B. coli, li posi parte in un refrigerante alla temperatura dell'acqua Marcia corrente (15°) e parte in un termostato a 37° C. Dopo 24 ore prelevai da un tubo che era stato conservato a 15°, 2 cmc. di questo liquido fatto di glicerina e brodo di cultura e questi 2 cmc. li distribuii, a parti uguali, in due tubi di agar liquefatta, con la quale feci le piastre. Altrettanto per il tubo di glicerina rimasto nella stufa a 37°. Due giorni dopo esaminai le culture e feci il conteggio. Notai un grande sviluppo di colonie, in numero tale da non poterne fare neppure un conteggio approssimativo.

Ma evidentemente già in queste prime ricerche, dopo sole 24 ore di contatto, notai che la scatola in cui era stata distribuita la glicerina rimasta a 15° mostrava, quantitativamente, uno sviluppo molto maggiore di quella rimasta a 37°.

Dopo 2 giorni ripetei l'operazione. Da 2 tubi conservati rispettivamente a

15° e 37° prelevai 2 cmc. di materiale e li distribuii in agar a piatto. Anche qui notai enorme sviluppo di colonie; ma, mentre in quella fatta con la glicerina rimasta a 15° continuava sempre ad essere impossibile il conteggio, nell'altra rimasta a 37° il conteggio era già possibile e potei notare in tutto colonie 52920 di B. coli. Dopo 3 giorni ripetei le operazioni e così di seguito, come risulta dalla seguente tabella:

B. Coli. — *Per cmc. 2 di materiale.*

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.
1 giorno	innumerevoli	innumerevoli
2 giorni	innumerevoli	52 920
3 »	innumerevoli	20 900
4 »	innumerevoli	7 056
5 »	innumerevoli	2 758
6 »	innumerevoli	510
7 »	innumerevoli	251
8 »	105 840	nessuno sviluppo
9 »	100 906	»

L'influenza della glicerina combinata a quella della temperatura sembra dunque indiscutibile, qualora si notino le differenze numeriche fra le due serie di tubi, il decrescere regolare del quantitativo di colonie ripetutamente controllato, e che si ripete costantemente in tutte le esperienze, eseguite anche in condizioni diverse, fino ad arrivare alla completa sterilità.

Sperimentando poi col *Proteus*, seguii il medesimo procedimento, adoperando in due serie di esperienze, glicerina assoluta e glicerina diluita in acqua distillata (1:1).

Proteus vulgaris (Glicerina assoluta) *Per 1 cmc. di materiale.*

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.
1 giorno	innumerevoli	innumerevoli
2 giorni	innumerevoli	innumerevoli
3 »	innumerevoli	94 000
4 »	innumerevoli	62 000
5 »	150 920	24 000
6 »	150 000	8 000
7 »	147 000	2 004
8 »	150 000	729
9 »	148 000	194
10 »	149 000	119
11 »	138 250	nessuno sviluppo
12 »	131 000	»

Proteus vulgaris (Glicerina e acqua 1 : 1) *Per 1 cmc. di materiale.*

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.
1 giorno	innumerevoli	innumerevoli
2 giorni	innumerevoli	innumerevoli
3 »	162 090	innumerevoli
4 »	153 606	155 000
5 »	161 096	100 290
6 »	158 890	35 000
7 »	124 650	12 651
8 »	90 900	7 600
9 »	89 650	4 300
10 »	88 900	850
11 »	80 659	220
12 »	81 901	95
13 »	75 000	nessuno sviluppo

Per il Bacillo della Peste e quello della Difterite operai così: partii da una cultura giovane in agar, la cui patina raschiata trasportai e mescolai intimamente in un tubo con qualche centimetro cubico di glicerina e acqua in parti pressochè uguali. Un cmc. di questo liquido glicerico, in cui aveva sospeso la patina della cultura, venne distribuito in tubi di glicerina assoluta che riposi — *more solito* — parte in refrigerante a 15° C., parte in stufa a 37° C., e parte in stufa a 40° C.

Con questi tubi poi feci giornalmente delle culture. La stessa operazione ripetetti contemporaneamente usando, invece della glicerina assoluta, una miscela di glicerina e acqua in parti uguali.

I risultati furono:

Bacillo della Peste (Glicerina assoluta) *Per 1 cmc. di materiale.*

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	innumerevoli	890	900
2 giorni.	6 525	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo
3 »	250	»	»
4 »	nessuno sviluppo	»	»

Bacillo della Peste (Glicerina e acqua) 1 : 1. *Per 1 cmc. di materiale*:

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	5 600	424	350
2 giorni.	190	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo
3 »	60	»	»
4 »	nessuno sviluppo	»	»

Bacillo della Difterite (Glicerina assoluta) *Per 1 cmc. di materiale.*

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	innumerevoli	innumerevoli	innumerevoli
2 giorni	4 506	20	150
3 »	180	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo
4 »	nessuno sviluppo	»	»

Bacillo della Difterite (Glicerina e acqua 1 : 1) *Per 1 cmc. di materiale.*

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate		
	Nei campioni conservati alla temperatura di 15° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 37° C.	Nei campioni conservati alla temperatura di 40° C.
1 giorno	innumerevoli	125	95
2 giorni.	4 724	nessuno sviluppo	nessuno sviluppo
3 »	95	»	»
4 »	nessuno sviluppo	»	»

Finalmente sperimentai col bacillo del Carbonchio ematico.

La metodica seguita, anche qui, fu uguale a quella degli altri germi, ma, per questo, aggiunsi qualche altro esperimento sugli animali per saggiarne anche la virulenza e dimostrare l'azione della temperatura anche su questa: dimostrare cioè che come la temperatura favorisce l'azione sterilizzatrice della glicerina fino ad uccidere completamente i germi, così, di pari passo, li attenua diminuendone gradatamente la virulenza.

La poca resistenza del bacillo del Carbonchio all'azione della glicerina era stata già studiata da Sclavo. Per il caso mio operai cosi:

Stabilita con esperienze preliminari la dose minima mortale di una cultura di bacillo carbonchioso, rappresentata da cmc. 0,1 di cultura in brodo di 24 ore

per chilogramma di animale (cavia + 42 ore), diluii queste culture con glicerina in modo che a cmc. 0,1 di cultura corrispondesse un centimetro cubico di glicerina. Questa diluizione fu fatta in tubi i quali furono conservati parte in refrigerante a 15° C., parte in stufa a 37° C. Ne inoculai al momento della diluizione 1/2 cmc. in una cavia di gm. 500 e notai l'azione che si manifestò. La cavia veniva a morte nel termine che l'uccideva la dose minima mortale di cultura pura in brodo nelle esperienze preliminari. All'autopsia ebbi a riscontrare le lesioni caratteristiche del carbonchio ematico.

Dopo 24 ore dacchè le diluizioni erano rimaste rispettivamente a 15° e a 37°, procedetti a nuove inoculazioni su due cavie, inoculando tanto di quello rimasto a 15° quanto di quello a 37°, proporzionalmente al peso di animale, una quantità che contenesse al solito la dose minima mortale.

La cavia inoculata con il materiale stato a 15° morì in un tempo pressochè uguale alla prima, quella col materiale a 37° rimase più a lungo in vita. Dopo 48 ore ripetetti ancora le prove, ed ugualmente dopo il terzo giorno, ottenendo risultati che, insieme a quelli ottenuti facendo la prova delle culture, espongo nelle tabelle che seguono:

B. del Carbonchio ematico (Glicerina assoluta) *Per 1 cmc. di materiale.*

DURATA dell'azione della temperatura	Numero delle colonie sviluppate	
	Nel materiale conservato alla temperatura di 15° C.	Nel materiale conservato alla temperatura di 37° C.
1 giorno	innumerevoli	innumerevoli
2 giorni	309 000	150 690
3 »	290 654	4 524
4 »	282 080	290
5 »	200 954	nessuno sviluppo

Esperienze sulle cavie.

Dose minima mortale: cmc. 0,1 di brodo-cultura di 24 ore, per ogni kg. di peso di animale.

Diluzioni: Ogni cmc. di glicerina contiene cmc. 0,1 di brodo-cultura pura.

Cmc. 0,50 di diluzione, appena fatta la miscela, si inocula a cavia di gm. 500 . . . . + 42 ore.

DURATA dell'azione della temperatura	Materiale conservato a 15° C.	Materiale conservato a 37° C.
Dopo 24h	cmc. 0,50 inoc cavia gr. 500 + 44h	cmc. 0,52 inoc. cavia gr. 520 + 50h
» 48h	cmc 0,48 » » gr. 480 + 48h	cmc. 0,48 » » gr. 480 + 62h
» 72h	cmc. 0,50 » » gr. 500 + 60h	cmc. 0,50 » » gr. 500 + 98h
» 96h	cmc. 0,45 » » gr. 450 + 72h	cmc. 0,49 » » gr. 490 sopravvive

Da queste esperienze con la glicerina ne deduciamo:

1. Che, se per alcuni batteri la glicerina (come ha dimostrato Sclavo) ha un'azione protettiva, una virtù di conservarli, in certe condizioni, bene a lungo, per altri spiega invece un'azione distruttiva, un'azione sterilizzatrice, come ha detto pure Von Wunschheim.

2. Quest'azione sterilizzatrice varia grandemente da germe a germe: per i germi studiati da me, almeno nelle condizioni dei miei esperimenti, questa azione si esplica in un tempo assai variabile.

3. Quest'azione sterilizzatrice che la glicerina esercita sui diversi germi è in modo palese, favorita dalla temperatura.

4. Non vi è differenza notevole fra la temperatura di 37° C. e quella di 40° C.

5° Il contatto della glicerina esercita un'attenuazione della virulenza dei germi: attenuazione tanto più manifesta se favorita dalla temperatura.

6. Nelle condizioni degli esperimenti eseguiti, non si notano differenze notevoli se si usa glicerina assoluta o glicerina e acqua a parti uguali.

X.

Conclusione.

Paragonando ora i dati raccolti nelle esperienze fatte con la polpa vaccinica glicerinata, con quelli ricavati dalle esperienze con la sola glicerina, possiamo ritenere:

1. Che nei vaccini conservati l'azione depurativa — senza escludere altri fattori — spetta in massima parte alla glicerina che ha azione sterilizzatrice: e che il fattore massimo della depurazione, a tutt'altre condizioni uguali, è rappresentato dalla temperatura, potendo con una temperatura di 37° raggiungere una sterilità assoluta già al quarto o quinto giorno, e, in ogni caso, un quantitativo tanto scarso di germi, da poter parlare di purezza. Perchè, ammesso pure che qualche germe resista più a lungo, questo si presenta così affievolito nelle sue proprietà biologiche, così attenuato, da non doversi più in alcun modo temere.

Si conferma qui la legge generale di una maggiore energia di disinfezione, in rapporto diretto col grado di calore. Vera pei disinfettanti energici, questa legge si mantiene anche per i deboli e lenti battericidi, come il cloruro di sodio e, nel caso nostro, la glicerina.

2. Che l'efficacia, ossia l'attività specifica dei vaccini sottoposti alla temperatura di 37° C, sotto certi limiti di tempo, non si perde, dando costantemente la più tipica reazione pustolare sulle vitelle.

La circostanza che desta un certo interesse è quella di un'azione che si esplica decisa per germi così resistenti, come ad esempio gli stafilococchi, mentre risparmia il virus vaccinico ritenuto per un elemento molto labile. Una ragione di questa apparente incongruenza si può trovare nel fatto che i germi estranei sono liberi epperciò aggredibili *in toto* dal liquido battericida, mentre quelli del vaccino, per la loro posizione endocellulare, si presentano più protetti: anche deboli involucri di albumina o di grasso possono bastare per difenderli dal contatto dannoso. Probabilmente, dunque, la ragione è quella stessa per cui il virus, benchè labile, sopravvive alla concorrenza vitale, spesso tumultuosa, di tanti microrganismi estranei ed all'azione dei loro prodotti di ricambio, senza modificarsi, in misura apprezzabile, nella sua specifica attività.

XI.

Paragonando il metodo della depurazione del vaccino antivaioloso seguito oggi (invecchiamento in glicerina) col metodo da noi sperimentato, se ne possono trarre queste brevi considerazioni.

Presentemente per arrivare ad avere un vaccino, che possa regolarmente essere licenziato al servizio del pubblico, senza tema di pericoli, occorrono almeno 3-4 settimane, alle volte anche di più: tanto che in tutti gli Stati si propongono disposizioni legislative che stabiliscono un limite, prima del quale non è permesso di usarli. Orbene accade sovente che gli Istituti vaccinogeni non riescano a corrispondere alle richieste di vaccino che, limitate in una data stagione, possono, all'improvviso, per la minaccia o l'insorgere di una epidemia vaiolosa, notevolmente moltiplicarsi: oppure che, stretti dalle insistenti richieste, per non venir meno ad obblighi o altro, liberino al pubblico vaccini troppo freschi. Il metodo della depurazione rapida col calore ovvierebbe, come è facile immaginare, tutti gli inconvenienti, perchè in due, tre, quattro giorni di sosta in termostato si può raggiungere un grado di purificazione anche più alto che non con gli odierni sistemi, pur conservandogli la sua completa efficacia di virus. Oltre a ciò si può contare su un prodotto freschissimo, laddove poco si conosce dell'influenza che l'invecchiamento può esercitare sul virus.

La depurazione rapida per mezzo del calore ha dunque, per queste ragioni, una grande importanza e siamo convinti che il principio potrà riuscire di pratica utilità.

Rappresentazione grafica
dell'influenza che esercita la temperatura sulla depurazione dei vaccini.

———————— Vaccini conservati alla temperatura di 15° C.
- - - - - - - - Vaccini conservati alla temperatura di 37° C.

Diagramma del vaccino *A*.
Giorni delle osservazioni.

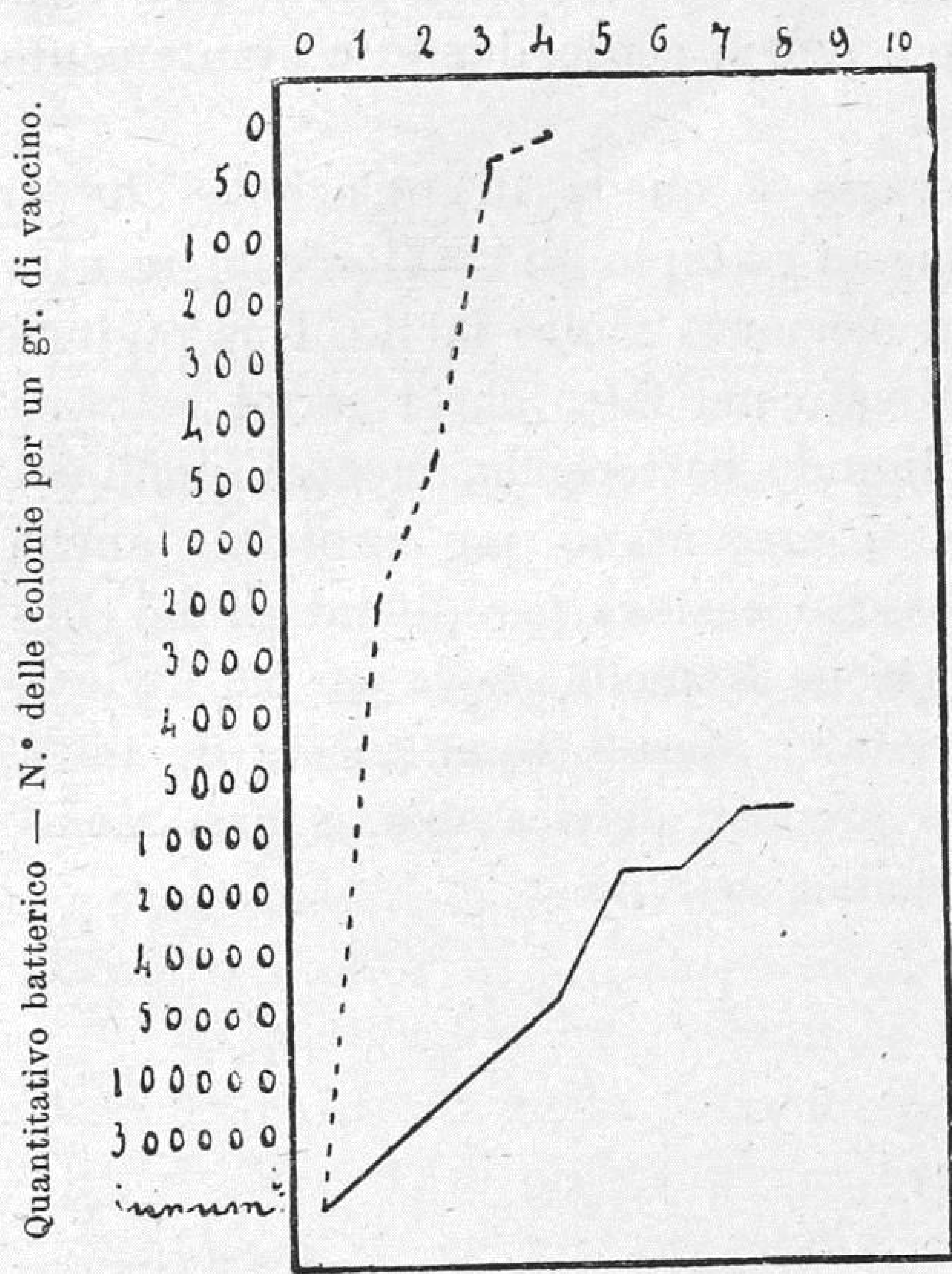


Diagramma del vaccino *B*.

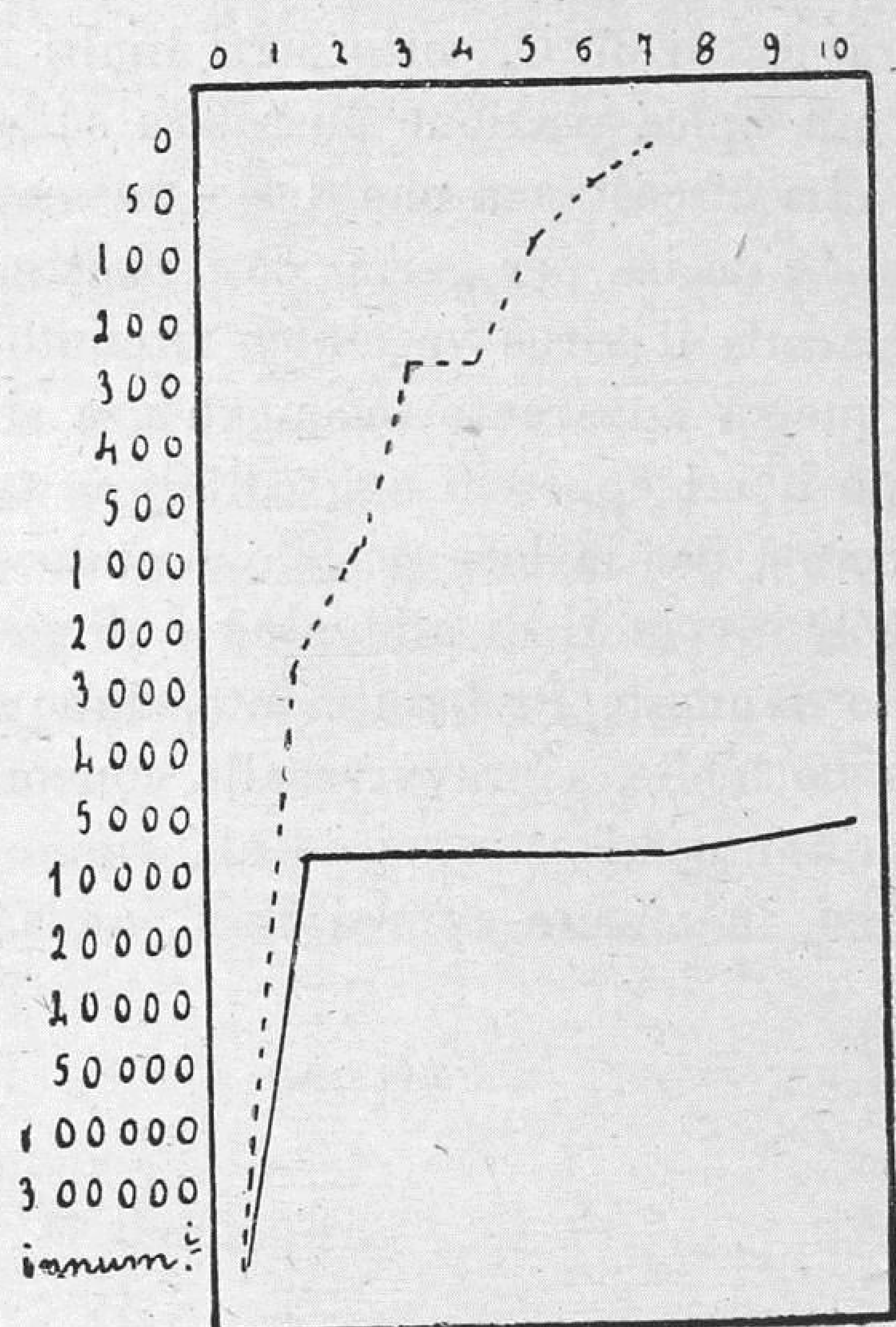
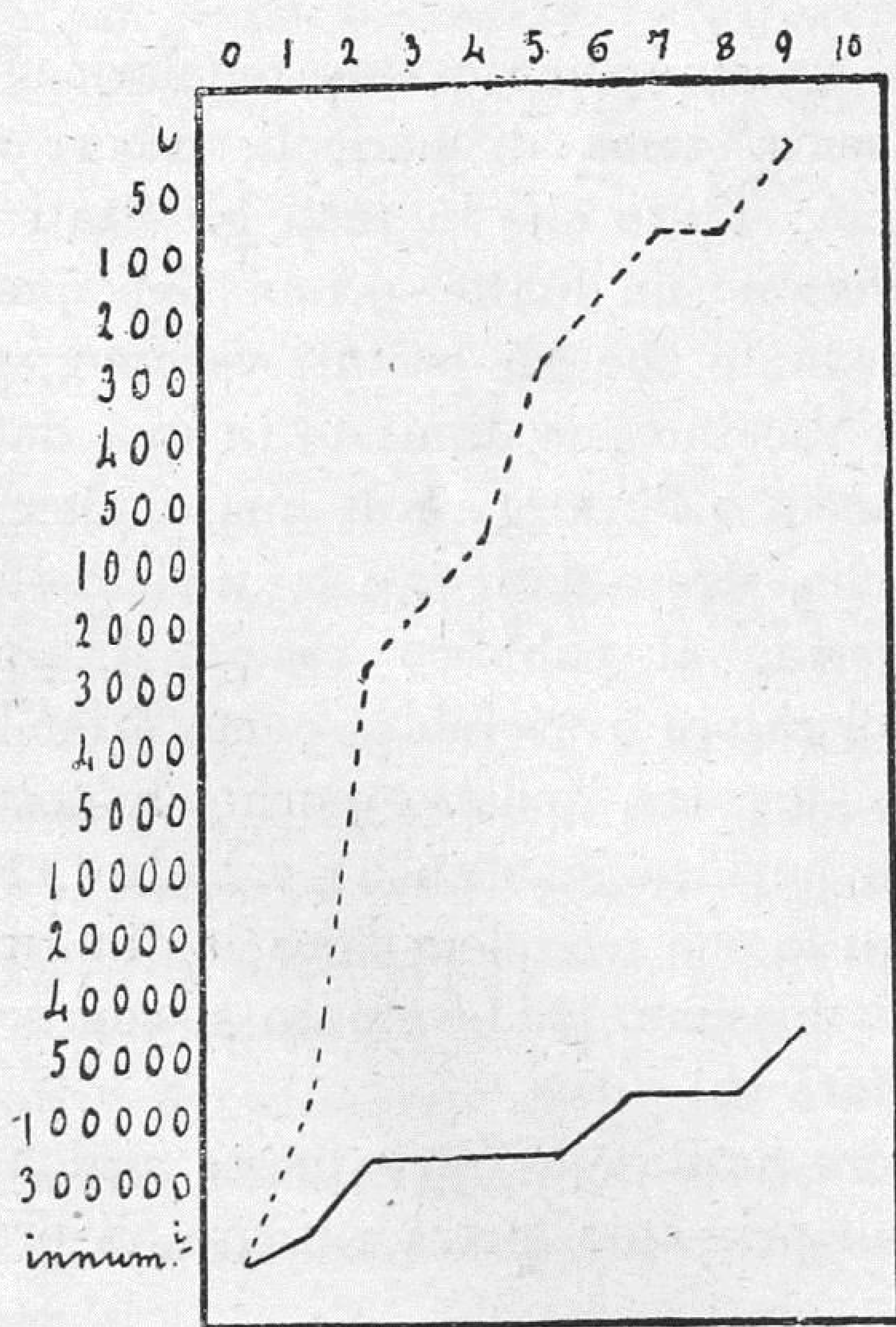
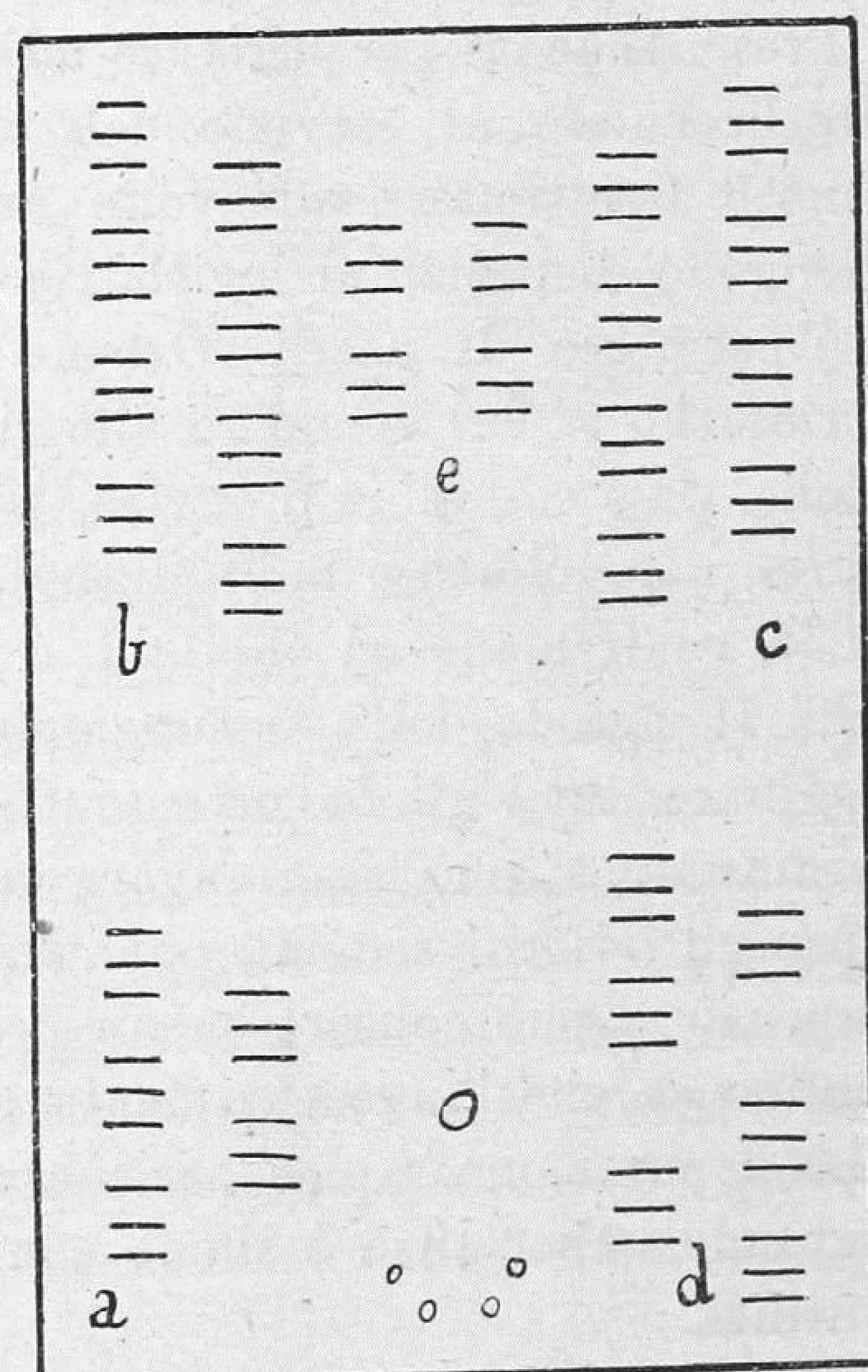


Diagramma del vaccino *F*.



Schema della superficie ventrale di una vitella inoculata con 5 campioni di vaccino.



N.B. Sono omesse le curve dei campioni conservati a 40°, perchè coincidono quasi con quelle dei campioni conservati a 37°.

BIBLIOGRAFIA.

1. Sacco. *Trattato di vaccinazione.* Milano, MDCCCIX.
2. Toscani. *L'epidemia di vaiuolo a Roma dal 1871 al 1873.* Roma, 1874.
3. Parola. *De la vaccination.* Turin, Ed. Vercellino, 1877.
4. Id. *La vaccinazione animale a San Quirino d'Orcia.* Giornale della R. Società d'igiene italiana, volume I, 1879.
5. Arpe. *La vaccinazione animale.* Lecce, 1880.
6. Dell'Acqua e Grancini. *Il vaccino animale ed il vaccino umanizzato.* Milano, Fr. Dumolard, 1879.
7. Hoffmann. *Il vaccino animale a Würtzburg.* Revue d'Hyg., 1880.
8. Vogt. *Der alt und der neue Impfglaube.* Berna, 1881.
9. Vallin. *L'institut vaccinogène militaire d'Anvers.* Revue d'Hygiène et de Police sanitaire, p. 633, 1882.
10. Warlamont. *Traité de la vaccine.* 1883.
11. Id. *La vaccinazione animale in Germania.* The British medical Journal, p. 965, 1886
12. Megnin. *Caratteri microscopici e comparati dell'horse-pox, cow-pox e vaccino umano.* Rev. d'Hyg. 7, 1880.
13. Layet. *Les sources naturelles du vaccin.* Rev. d'Hyg., p. 584, 1888.
14. Plumeau. *Fonctionnement du service municipal de la vaccine à Bordeaux en 1887.* Revue sanitaire de Bordeaux, p. 41, Avril 1888.
15. Rahts. *Ergebnisse der amtlichen Pockentodesfälle und Pockenerkrankungstatistik im deutschen Reiche vom Jahre 1889.* Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte. VII, pag. 32-60, 1891.
16. Layet. *Traité pratique de la vaccination animale.* Paris, Ed. Alcan, 1889.
17. Bertelé. *Quelques observations sur la conservation du vaccin de genisse.* Arch. de médecine militaire, p. 425, 1889.
18. Hervieux. *Du vaccin de chèvre.* Bulletin de l'Académie de médecine, p. 511, 1890.
19. Bordoni Uffreduzzi. *Azione della lavatura della pelle con soluzioni di sublimato sull'attività della polpa vaccinica.* Riv. d'igiene e san. pubbl., p. 305, 1891.
20. Abba. *Sopra un bacillo patogeno rinvenuto nella polpa vaccinica.* Riv. d'igiene e san. pubbl., p. 307, 1891.
21. Brouardel. *La vaccination obligatoire et la prophylaxie de la variole.* Discours prononcé à l'Académie de Médecine dans la Séance du 3 mars 1891.
22. Deschamps. *Pulpe glycérinée.* Rev. d'Hygiène, p. 652, 1892.
23. Pfeiffer. *Die Schutzpockenimpfung.* Tübingen, 1888.
24. Sclavo. *Conservazione dei virus nella glicerina.* Roma, 1892.
25. Haccius. *Contribution à l'étude des rapports qui existent entre la variole et la vaccine.* Genève, Georg, 1892.
26. Inhel Rényy Bart. La semaine médicale, n. 11, 1893.
27. Monti. *Sulla etiologia del vaiuolo.* Atti della Soc. medico-chirurgica di Pavia, 1893.
28. Chambon et Saint Yves Menard. *La vaccine animale.* Journal de médecine et de chirurgie pratiques, 1893.

29. HERWAGEN. *Ueber die Benutzung von Vaccine zur Prüfung der Wirksamkeit von Desinfectionsmitteln.* Zeitschr. f. Hyg. Infect. pag. 387, 1893.

30. SAINT YVES MENARD. *Sur le vaccin de Bufflon.* Société de médecine publique, Séance du 24 mai 1893. Rev. d'Hyg., p. 518, 1893.

31. MONCKTON COPEMAN. *The bacteriology of vaccine lymph, with special reference to an improved method for its storage and preservation.* British med. Journal, 1256, 1893.

32. ANTONY. *Recherches sur la valeur relative des différentes préparations vaccinales.* Archives de méd. militaire, p. 465, 528, 1893.

33. RAFINESQUE et RAYMOND. *La vaccination par grattage.* Bulletin général de thérapeutique, pag. 172, 1894.

34. SAMUEL W. ABBOTT. *Radical differences in methods of production and cultivation of vaccine lymph.* Meeting annuel de la Société Médicale du Massachussetts, 1894.

35. BOUDARD. *Histoire de la vaccine, de la variole et de la sérothérapie.* Marseille, 1895.

36. LE DENTU. *I microbi secondari del vaccino.* 2° Congresso di medicina interna a Bordeaux, 1895.

37. LEONI. *Sulla scoperta del modo di rendere batteriologicamente puro il vaccino animale.* Riv. d'Ig. e San. Pub., pag. 665, 1896.

38. JORISSENNE. *Le meilleur procédé de vaccination.* Bulletin de thérapeutique, pag, 433, 1896.

39. PFEIFFER. *Die neuen seit 1877 vorgenommenen Versuche zur Reinzüchtung des vaccine Contagium.* Zeitschr. f. Hyg. und Inf., pag. 306, 1896.

40. FROSCH. *Zur Prüfung der Impfstoff Frage.* Bericht über die Thätigkeit der von Ministerium eingesetzten Kommission. Berlin, 1896.

41. KING. *Vaccino lanolinico.* British med. Journal. N. 1871, 1896.

42. BÉCLÈRE, CHAMBON, MENARD. *Études sur l'immunité vaccinale.* Ann. de l'Institut Pasteur, pag. 1, 1896.

43. PAUL. *Ueber rationelle Gewinnung eines reinen animalischen Impfstoffes.* Das Oesterreichische Sanitätswesen Beilage zu N. 43, 1896.

44. FREYER. *Die Uebertragung von Variola auf Kälber behufs Erzeugung von Vaccine.* Zeitschr. für Hyg. und Inf. pag. 277, 1896.

45. ID. *Vaccination in Japon.* Brit. med. Journal, pag. 1096. 1897.

46. ID. *Die Thätigkeit der im Deutschen Reiche errichteten staatlichen Anstalten zur Gewinnung von Thierlymphe während des Jahres 1897.* Medicinalstatistische Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 1897.

47. VALLIN. *La nouvelle loi sur la vaccination en Angleterre.* Revue d'Hygiène et de Police sanitaire, pag. 769, 1898.

48. LEMOINE. *Contribution à l'étude bactériologique de la pulpe vaccinale glycérinée.* Archives de Médecine militaire, pag. 316, 1897.

49. WEICHARDT. *Beitrag zur Impftechnik.* Deut. Med. Woch., pag. 452, 1897.

50. FLINZER. *Precetti sulla tecnica della vaccinazione.* Giornale per i medici periti giudiziari ed ufficiali sanitari, N. 10, 1897.

51. LUSTIG. *Immunità per le malattie da infezione.* Torino, Ed. Bocca, 1897.

52. SOLOVTZEFF. *Des microbes de la variole.* Wratsch. 1897.

53. SALMON. *Recherches sur l'infection dans la vaccine et la variole.* Annales de l'Institut Pasteur, pag. 289, 1897.

54. BÉCLÈRE, CHAMBON, MENARD. *Études sur l'immunité vaccinale.* 2me mémoire. Ann. de l'Inst. Pasteur, pag. 837, 1898.

55. DELOBEL et COZETTE. *Vaccine et vaccination.* Paris, 1898.

56. DEELEMANN. *Ueber den Bakteriengehalt der Schutzpockenlymphe.* Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, t. XIV.

57. DREYER. *Bakteriologische Untersuchungen von Thierlymphe.* Zeitschr. für Hygiene und Krank., t. XXVII, 1898.

58. GORINI. *Il controllo del vaccino.* Archivio delle scienze mediche, XXIII, 1899.

59. ABBA. *Sulla sorte riservata ad alcuni batteri patogeni nel vaccino jenneriano.* Riv. d'Igiene e San. Pub., IX, pag. 754, X, pag. 840, 1899.

60. BÉCLÈRE, CHAMBON, MENARD. *Étude sur l'immunité vaccinale.* 3me mémoire. Ann. de l'Inst. Pasteur, pag. 81, 1899.

61. KODJABASCHEFF. *L'action du sérum sanguin sur le vaccin.* Ann. de l'Inst. Pasteur, pag. 102, 1900.

62. CALMETTE et GUERIN. *Recherches sur la vaccine expérimentale.* Ann. de l'Inst. Pasteur, pag. 161, 1900.

63. CHAUMIER. *Études sur la virulence de la pulpe vaccinale glycérinée.* Tours.

64. GORINI. *Ueber die bei der mit Vaccine ausgeführten Hornhautimpfung vorkommenden Zelleinschlüsse.* Centralblatt für Bakteriologie, XXVIII, pag. 233, 1900.

65. MIGULA. *I batteri della linfa vaccinica animale ed il loro potere di resistenza.* Riassunto di Garino. Giornale della R. Soc. e Acc. Veterinaria, 1899.

66. GORINI. *Ueber die bei den Hornhaut Vaccineherden vorkommenden Zelleinschlüsse.* Centralblatt für Bakteriologie, XXIX, pag. 589, 1901.

67. TEDESCHI. *La immunizzazione del vaccino e del vaiolo.* Trieste, 1901.

68. PFUHL. *Weiteres über den Keimgehalt der Lymphe aus der Königlichen Impfanstalt Hannover.* Zeitschr. für Hygiene, t. XXX, pag. 231, 1900.

69. CARINI. *Il controllo obbligatorio dello Stato sui sieri e sui vaccini.* Riv. d'Igien. e San. Pubbl., pag. 623, 1901.

70. FUNK. *L'agent étiologique de la vaccine et de la variole.* Semaine médicale, pag. 57, 1901.

71. PODWYSSOZKI et MANKOWSKI. *Sulla questione dei parassiti della vaccina* del dott. Funk. Deutsch. med. Wochenschr., 7, 1901.

72. DENIER. *La vaccine chez le lapin et ses modifications sous l'influence des injections du sérum de génisse vaccinée.* Ann. d'Hygiène publique et de Médecine légale. N. 4, 1901.

73. VON WUNSCHHEIM. *Beeinflusst Glycerin als Lösungsmittel den Desinfections-werth von Antisepticis?* Arch. für Hygiene, pag. 102, 1901.

74. ID. *Die Ergebnisse des Impfgeschäftes im Deutschen Reiche für das Jahr. 1899, 1890, 1891, 1895, etc., etc.* Medizinal Statistische Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 1893, etc.

III.

CLINICA MEDICA GENERALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA
diretta dal prof. comm. A. RIVA

Ferro organico ed inorganico nel trattamento delle anemie primarie e sperimentali

Osservazioni e ricerche cliniche e sperimentali

dei dottori FERRANTE APORTI, aiuto e SILVIO APORTI, interno.

(Continuazione, vedi fasc. 10).

Quando ci si prefigge di studiare nel campo clinico un determinato preparato ferruginoso in rapporto alla sua azione ricostituente sul sangue, a nostro modo di vedere è necessario scegliere soltanto soggetti affetti da anemie pure primarie.

Quasi tutti gli studi isolati o comparativi fatti dai numerosi autori che portarono i loro contributi alla terapia delle anemie hanno il difetto capitale di occuparsi ugualmente delle forme più svariate di esse. Ora è legge fondamentale di fisiopatologia, a tutti nota, che il ripristinamento della massa sanguigna non sta soltanto in rapporto col rimedio adoperato ma benanche col momento eziologico che determinò l'anemia stessa. Così una donna robusta che sia diventata anemica per ripetute emorragie post-partum, certamente riacquisterà la sua massa sanguigna, anche all'infuori della cura, in un tempo molto più breve di quello che sia necessario perchè si rimetta un'altra donna diventata ugualmente anemica, ad esempio, per malattia malarica. Questo fatto è ben chiaro! e quando in una statistica fatta per esaltare o combattere un rimedio nuovo od un nuovo metodo di cura noi vediamo ugualmente confuse le anemie da clorosi colle anemie da carcinomatosi, o da nefrite cronica, ecc., ci sentiamo in pieno diritto di dire che i dati portati, o le conclusioni che da essi vengono tratte, non hanno un assoluto valore scientifico. Ond'è che per studiare l'azione comparativa del ferro organico ed inorganico noi abbiamo eliminato dal ricco materiale raccolto dalla clinica medica di Parma tutti quei dati che non apparivano subito forme di anemie schiettamente primarie.

I soggetti presi in esame furono tutte clorotiche, di età generalmente oscillante dai 14 ai 22, 24 anni, appartenenti tutte ad uno stesso ceto, aventi si può dire tutte le stesse abitudini, vincolate quasi al medesimo lavoro giornaliero dal quale traggono il sostentamento. Le anemie da clorosi, che generalmente rispondono tanto bene al ferro, rappresentano la forma morbosa più adatta, secondo il

nostro parere, a stabilire un confronto fra il potere ricostituente sul sangue dei diversi preparati ferruginosi.

Il trattamento nella clinica fu uguale per tutte le clorotiche. Fra i casi che andremo riportando nelle nostre tavole ci sembrano sopratutto degni di nota quelli riferentisi ad alcune clorotiche che furono lasciate, ad arte, alle loro occupazioni faticose giornaliere e che vennero giornamente all'ambulatorio della clinica per farsi praticare le iniezioni di ferro. In quei casi noi volemmo evitare quel vantaggio che nella successiva riproduzione sanguigna poteva poi essere attribuito alla buona alimentazione, al riposo ed alla vita igienica, di cui le pazienti possono usufruire durante la loro degenza in clinica.

I preparati ferruginosi da noi impiegati furono: il citrato ammoniacale verde di Merk (somministrato per via endovenosa) e le pillole del Blaud, secondo la formola prescritta dal prof. Riva. Sulle iniezioni endovenose e sul modo di somministrare il ferro per tale via, sono già usciti da questa clinica molti lavori e quindi sarebbe affatto superfluo che noi ci dilungassimo a descriverne i particolari. Siccome però i fatti annunciati ripetutamente furono da alcuni autori discussi senza controllo, così crediamo necessario dire una parola in proposito. Già sino dal 1895 il prof. Riva per risolvere la importante questione sulla utilità o meno dei preparati inorganici di ferro e per tagliar corto anche nella questione risuscitata dal Bunge tendente ad ammettere che i preparati marziali inorganici proteggano tutt'al più nell' intestino gli organici, consigliò di immettere direttamente il ferro nel torrente sanguigno, scegliendo la via che così brillantemente aveva indicato l'illustre Baccelli fin dall'89 per la cura della malaria. I risultati che se ne ottennero sulle clorotiche che servirono allora per l'esperimento fu questo: un rapidissimo aumento dell'emoglobina ed una trascurabile o quasi nulla modificazione sul numero delle emazie. Il fatto interessantissimo, sia dal lato della terapia che della fisiopatologia del sangue, non poteva certo sfuggire alla mente acuta dell'illustre nostro maestro, il quale volle subito che si esperimentasse per la stessa via un sale arsenicale, che già dalla pratica clinica, a detta anche di altri osservatori, pareva avesse un potere eminentemente citogenetico. I risultati che si ottennero allora coll'arsenico furono questi: rapido aumento del numero dei globuli rossi del sangue e stazionarietà del tasso emoglobinico. Da tali ricerche dunque risultò in modo esplicito che il ferro inorganico viene assai bene utilizzato dall' organismo, che esso ha sopratutto un potere emoglobinogenetico, mentre l'arsenico possiede un potere invece quasi esclusivamente citogenetico e che la via più diretta per somministrare tali rimedi era la via endovenosa. Da allora si continuò a studiare con rara ed incessante assiduità il *problema fisiologico delle produzioni emoglobinica e globulare* e l'argomento nell'ora presente costituisce una delle più vive occupazioni di questo ambiente scientifico e direi quasi la prediletta, così che usciranno fra breve altre pubblicazioni in proposito. Siccome però le prime esperienze erano state fatte sopra clorotiche, nelle quali a tutti è noto quanto squilibrio vi sia nel rapporto dei due elementi sanguigni, globulo ed emoglobina, così l'illustre prof. Riva credette opportuno di segnalare i grandi vantaggi che coi

primi tentativi fatti nel campo della terapia si erano ottenuti. Alla comunicazione del Riva, tenne poi dietro quella del dottor Consigli, e più tardi la comunicazione di uno di noi.

Intanto le ricerche continuarono, così che oggi possiamo avere a nostra disposizione un ricco materiale di osservazioni, mentre, parallelamente a queste, camminarono le ricerche che a noi più interessavano sulla produzione sperimentale emoglobinica e globulare. Senonchè le iniezioni endovenose di ferro nella cura della anemia primaria furono tentate anche da diversi autori con esito un po' differente. Riva-Rocci per il primo le tentò e non ne avrebbe ottenuto grandi risultati; però, come egli stesso conviene, le sue esperienze furono assai scarse. Fornaca e Micheli ritentarono pure le iniezioni endovenose di ferro sopra un numero maggiore di ammalate e sarebbero venuti alla conclusione che tali iniezioni non presentano un vantaggio sulla comune via di somministrazione del ferro. Ascoli invece in un lavoro, bello, diligente, fatto con una lodevolissima e rara serietà scientifica, trovò che realmente il ferro iniettato direttamente nelle vene può ricondurre il tasso emoglobinico delle clorotiche alla norma, o quasi, in un periodo assai breve di tempo.

I suoi risultati collimarono perfettamente coi nostri, epperò alla evidenza dei fatti da lui esposti fu obbiettato che essi risentivano troppo della scuola da cui uscivano, scuola che per la prima aveva avuto il merito di inaugurare la via endovenosa nella somministrazione dei rimedi!

La obbiezione, come si vede, non è certo di tal natura da risolvere una questione di ordine scientifico. In una seconda loro comunicazione Fornaca e Micheli ritornarono sull' argomento con nuovo e più abbondante materiale di osservazioni, e confermarono i primi loro risultati. Subito dopo di loro il Poggi comunicò le sue osservazioni dalle quali risulta che il ferro, anzichè una azione emoglobinogenetica, avrebbe una azione citogenetica.

Agli autori citati anzitutto noi risponderemo che non tutti i loro casi si prestavano bene alla prova, inquantochè hanno prescelto forme non schiette e quindi poco adatte. Le clorosi schiette e pure presentano un numero quasi sempre molto elevato di globuli rossi ed un tasso assai scarso di emoglobina. *Ora in queste il ferro iniettato endovenosamente dà dei risultati rapidissimi*, caratterizzati da un aumento assai forte dell'emoglobina. Quando invece si tratta di casi frusti, di ragazze cioè in cui la prima lesione sanguigna durò a lungo portando seco un deperimento generale organico, anche la produzione globulare viene a rallentarsi ed a diminuire, forse per un deperimento degli stessi organi emopoietici, ed allora anche i globuli hanno realmente una maggiore labilità. Ora se le clorotiche sono ridotte a questo stato e sono diventate, secondo il nostro modo di vedere, *cloro-anemiche*, allora rispondono certo meno bene al ferro anche se iniettato direttamente nel circolo; ma è precisamente in questo stadio che il ferro somministrato per bocca, dà alle volte dei risultati quasi nulli.

Ora a noi sembra che gli autori sopra citati abbiano precisamente esperimentato su questi casi in cui la capacità emoglobinica del globulo è sicuramente compromessa o notevolmente diminuita Questa nostra presunzione nasce diret-

tamente dall'esame dei reperti da essi portati nelle loro tavole, ove risulta che il numero dei globuli si mostra quasi sempre molto al di sotto della norma. Gli autori forse hanno scelto ad arte quei casi, per potere studiare il modo di comportarsi dei globuli rossi, ma sono precisamente caduti nell'errore testè accennato. A noi si fa appunto di avere sperimentato sopra ammalate che avevano pressochè un numero normale di globuli rossi e quindi di avere cercato quasi di forzare col rimedio la produzione globulare al di là della norma fisiologica, come se, ad esempio, avessimo con un antipiretico cercato di abbassare la temperatura normale del corpo umano.

Essi però hanno dimenticato che nella prova sperimentale sui cani noi avevamo già dimostrato che intervenendo col ferro quando il numero delle emazie era ancora ben lontano della norma, non solo tale numero non aumentava, ma tendeva talora anche a discendere (1). Non possiamo poi accettare l'ipotesi che il ferro passando dall'ambiente sano del circolo sanguigno di un animale da esperimento nel circolo di una ragazza clorotica perda le sue caratteristiche proprietà emoglobinogenetiche, per assumere solo un potere citogenetico, e quindi ci sentiamo sempre in diritto di concludere in seguito alla nostra esperienza che il ferro eleva sopratutto *il tasso emoglobinico. Così credendo di seguire sempre una buona legge di fisiopatologia e di non incorrere in gravi errori di grammatica terapeutica,* ci lusingammo di potere col ferro iniettato per la via più diretta aumentare l'emoglobina in ammalate che di essa sopratutto erano in difetto. Tentammo cioè di correggere terapeuticamente una deficienza che riscontrasi nella composizione sanguigna della clorosi: non abbiamo creduto mai di modificare sostanzialmente la natura del globulo rosso, come con asserzione erronea ci fu fatto dire. Tanto meno poi cercammo di risolvere con poche iniezioni endovenose di ferro il problema arduo della clorosi! Dalla complessa, profonda, eruditissima relazione, che l'illustre prof. Riva fece sulla clorosi all'undecimo Congresso di medicina interna in Roma, la questione appare oramai lumeggiata assai chiaramente in tutti i suoi particolari e vedranno tutti che le idee della Scuola a questo proposito sono solidamente basate sopra rigorosi dati clinici e sperimentali. Epperò, siccome noi non ci siamo limitati solo a sacrificare qualche cane, come il Poggi — bontà sua — ebbe a dire, così crediamo opportuno riportare qui i risultati ottenuti colle iniezioni endovenose di ferro sopra un discreto numero di clorotiche, alcune delle quali presentavano appunto un numero di globuli assai inferiore alla norma. Esse, sotto l'azione del ferro, presentarono un aumento emoglobinico relativamente assai superiore all'aumento numerico dei globuli, così da farci ritenere tuttora che anche in tale forma mor-

(1) Quest'anno studiando col dott. Storti l'azione di diversi metalli pesanti sul sangue, comparativamente al ferro, uno di noi praticò una iniezione endovenosa di ferro in un cane precedentemente esaurito del suo ferro di scorta e poi praticò l'esame del sangue d'ora in ora. Si constatò un progressivo aumento di emoglobina d'ora in ora, e complessivamente 12 gradi all'emometro di Fleischl in 24 ore e *nessun* aumento numerico delle emazie.

(Vedi *Clinica Medica* 1900).

bosa il ferro non perde il suo spiccato e caratteristico valore emoglobinogenetico. Questo fatto l'avevano bene notato Fornaca e Micheli (ripetutamente citati dal Poggi stesso), i quali, dopo essersi meravigliati che il ferro non aveva nelle loro clorotiche aumentato il numero dei globuli, anzichè venire alla conseguenza logica che tale rimedio possiede dunque una scarsa virtù citogenetica, come da tempo noi andiamo asserendo, concludono nel loro lavoro che le iniezioni endovenose di ferro non presentano alcun vantaggio sulle altre vie di somministrazione del ferro e quindi sono quasi da proscriversi nella pratica medica!

Noi però nella serena, obbiettiva ricerca del fatto clinico, abbiamo fatto ancora di più. Noi cercammo di intervenire col ferro in alcune inferme clorotiche, lasciandole alle loro occupazioni per eliminare dai risultati finali quel tanto di vantaggio che potesse essere attribuito persino al buon trattamento ed alla vita igienica della Clinica.

I risultati così ottenuti furono oggetto di una nuova comunicazione all'undecimo Congresso di medicina interna in Roma e quindi non ritorneremo su di essi, per non fare delle inutili ripetizioni, paghi di avere suffragato le nostre asserzioni con dati rigorosi di fatti.

Ora a noi piacque aprire questa parentesi nel lavoro presente, per chiarire qualche punto nel quale forse fummo fraintesi. Ciò facemmo non certo per gusto di polemica, alla quale crediamo che pongano argine oramai i nostri dati ematologici, ma per rendere un dovuto omaggio anche al nostro illustre maestro, che da tempo, con tanto amore e con tanto lume scientifico, senza alcuna preoccupazione dogmatica, va studiando ed incoraggiando l'arduo problema della ematologia della clorosi.

Tra i preparati organici, per la prova clinica, noi credemmo opportuno ricorrere alla ferratina.

La scelta di un buon preparato organico di ferro oggi non è certamente priva di grandi difficoltà. Da quando si diffuse, specie per opera del Bunge, l'opinione che i preparati inorganici non possono riuscire efficaci, gli studiosi si sono affaticati a ricercare diversi preparati organici di ferro. Non potendo però colle nostre ricerche cliniche ricorrere a molti di essi, scegliemmo la ferratina che in questi ultimi anni venne ritenuto dai più come uno dei migliori preparati organici. Non ignoriamo che vi sono autori i quali ritengono che la ferratina artificiale di Schmiedeberg e Marfori non sia, come da principio si credeva, una combinazione di ferro, simile a quella degli alimenti (ematogeni).

Essa in soluzione ammoniacale precipita abbondantemente con sulfuro ammonico, come pure — trattata con acido cloridrico all' 1 % dà le reazioni del ferro coi reattivi ordinari. Per conseguenza al:uni la considerano come analoga al comune albuminato di ferro, tuttavia la questione non è definitivamente stabilita, e poichè noi dovevamo pure scegliere un preparato nell'arsenale farmaceutico moderno fra i tanti messi in commercio, ritenemmo di scegliere, colla ferratina, il preparato organico migliore.

Anche di un altro fatto bisognerà tenere calcolo. Per la somministrazione del citrato di ferro noi usammo le iniezioni endovenose, per la ferratina usammo

invece la via gastro-intestinale. Alcuni potrebbero trovare in questo diverso modo di somministrazione la ragione dei risultati differenti che ottenemmo nell'uso dei rimedi. Noi però faremo subito osservare anzitutto che la ferratina viene considerata come un rimedio facilmente assorbibile (25-30.3 %) e che anche tenendo calcolo soltanto della parte che di essa dovrebbe essere stata assorbita, la ferratina veniva somministrata in dosi di gran lunga superiori al carbonato di ferro e al citrato di ferro. Calcolando in fatti che il citrato ammoniacale contenga circa il 20 % di ferro metallico e calcolando che, al massimo, se ne iniettavano 15 centgm. al giorno, il ferro metallico introdotto in questo modo, non superava i 3 centgm. Per la ferratina, invece, calcolando che essa contenga in media dal 7 all'8 per cento di ferro, e che di essa venga assorbito il 25-30 per cento, possiamo calcolare che somministrando in media grammi 3 di ferratina al giorno non venissero assorbiti meno di 6 centgm.

Tanto pel ferro citrato o carbonato, quanto per la ferratina si cominciò sempre colle piccole dosi e si andò man mano aumentando sino alle dosi più elevate: possiamo però con sicurezza tenere fermo che il ferro legato in combinazione organica sotto forma di ferratina fu somministrato in dose superiore del doppio al ferro somministrato sotto forma di carbonato o di citrato ammoniacale.

Ecco pertanto, riassunti in tavole, i risultati ottenuti, colle diverse cure ferruginose. Per rendere più schematicamente evidenti i risultati credemmo opportuno segnare a parte la cura che talora si fece prima di quella ferruginosa. Per molte anemiche in fatti si fece prima uso dell'arsenico il quale — come si è detto sopra — aumenta quasi essenzialmente il numero delle emazie.

Numero progressivo	NOME E COGNOME	Esame del sangue fatto all'entrata		CURA FATTA prima della cura ferruginosa pura	Esame del sangue dopo la cura	
		Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti
1	Giuseppina L.	35	3,700,000	....	..	..
2	Tranquilla P.	55	4,380,000	....	..	..
3	Ferrari Clarice	35	4,800,000	....	..	..
4	Allodi Marcellina	23	2,800,000	Cura mista di pillole Blaud-Riva 3-12 al dì. Iniezione endovenosa di arseniato di soda.	55	4,960,000
5	Pelagatti Clementina	30	5,070,000	....	..	..
6	Ceresini Maria	40-42	5,100,000	....	..	..
7	Carpi Virginia	30	3,612,000	Cura arsenicale per via endovenosa.	37	4,624,000
8	Perini Maria	37	3,980,000	Iniezioni endovenose di arseniato di soda.	40	4,068,800
9	Brighenti Maria	50	3,206,000	Iniezioni endovenose di arseniato di soda.	45	4,700,000
10	Anghinetti Eva	18-20	3,072,000	Iniezioni endovenose di arseniato di soda cgm. $^1/_2$-2.	27	4,096,000
11	Pavesi Annita	50	6,250,000	....	..	..

CURA FERRUGINOSA PURA con preparati inorganici	Esame del sangue dopo la cura		Numero dei giorni di cura ferruginosa pura	Risultati ottenuti colla cura ferruginosa pura di preparati inorganici		OSSERVAZIONI
	Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti	
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 05–0. 025.	80	4,060,000	6	+ 45	+ 360,000	Giorni di degenza n. 12.
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale di cui la prima di gm. 0. 10 e le altre di gm. 0. 05.	90	4,400,090	3	+ 35	+ 20,000	Giorni di degenza n. 11.
Pillole Blaud–Riva da 3–20 al dì. Iniezioni endovenose di citrato di ferro gm. 0. 002–0. 008.	67	5,472,000	16	+ 32	+ 672,000	Giorni di degenza n. 51.
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0 001–0. 017.	65	4,824,000	7	+ 10	— 136,000	Giorni di degenza n. 12.
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale gm. 0. 01–0. 05. Pillole Blaud–Riva 6–12 al giorno.	67-70	4,896,000	34	+ 35-40	— 173,000	Giorni di degenza n. 44.
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 05–0. 10.	65-70	5,600,000	6	+ 25-30	— 100,000	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro di gm. 0. 02–0. 05.	60	4,750,000	11	+ 23	+ 126,000	Giorni di degenza n. 60.
Iniezioni endovenose di citrato di ferro di gm. 0. 01–0. 05 e pillole Blaud-Riva.	65	4,250,000	12	+ 25	+ 182,000	Giorni di degenza n. 40.
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale gm. 0. 03–0. 05–0. 09.	72	4,850,000	6	+ 27	+ 150,000	Giorni di degenza n.
Pillole Blaud-Riva da 4–12 al dì. Iniezioni endovenose di citrato di ferro da gm. 0. 02-0. 12.	68	4,500,000	44	+ 41	+ 404,000	Rimase in Clinica giorni 72.
Iniezioni di citrato di ferro ammoniacale di Merck da gm. 0. 05-0. 15 al dì.	70	5,700,000	15	+ 20	— 550,000	Giorni di degenza n. 24.

Numero progressivo	NOME E COGNOME	Esame del sangue fatto all'entrata		CURA FATTA prima della cura ferruginosa pura	Esame del sangue dopo la cura	
		Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti
12	Delprato Malvina.	33	3,248,000	Cura mista di iniezioni di pirofosfato di ferro (cgm. 5) e citrato di ferro e di arseniato di soda.	49	4,640,000
13	Ramoni Ines.	38	4,024,000	.....	...	..
14	Spaggiari Albertina.	25	4,000,000	.....	..	..
15	Cantoni Ines	30	4,550,000	.....	..	..
16	Allodi Marcellina.	20	3,400,000	Iniezioni endovenose di arseniato di soda gm. 0. 02 al dì.	25	4,224,000
17	Corradi Carolina	18	2,825,000	Cura mista di iniezioni di citrato di ferro gm. 0. 02-0. 05 e di arseniato di soda gm. 0. 02.	30	4,050,000
18	Spaggiari Albertina (recidivata). .	20	3,887,000	....	..	..
19	Boschi Ines.	20	4,700,000	.....	..	..
20	Patini Romilda	30-35	4,250,000	.....	..	..

CURA FERRUGINOSA PURA con preparati inorganici	Esame del sangue dopo la cura		Numero dei giorni di cura ferruginosa pura	Risultati ottenuti colla cura ferruginosa pura di preparati inorganici		OSSERVAZIONI
	Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti	
Iniezioni di citrato di ferro ammoniacale di cgm. 5 e Pillole Blaud-Riva n. 8–12.	68-70	4,700,000	20	+ 18	+ 60,000	Giorni di degenza n. 43.
Iniezioni di pirofosfato di ferro cgm. 5 e di citrato di ferro ammoniacale per cgm. 5 di cui da 1–3 al dì. Pillole Blaud–Riva 3–6 al dì.	67-70	4,300,000	26	+ 29-30	+ 276,000	Giorni di degenza n. 28.
Iniezione endovenosa di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 04-0. 05 di cui da 1–3 iniezioni al dì.	35-37	..	19	+ 10-12	..	Giorni di degenza n. 23.
Iniezioni di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 05 di cui da 1–2 al dì. Pillole Blaud-Riva 3–6 al dì.	55-60	4,700,000	33	+ 23-30	+ 150,000	Giorni totali di degenza in Clinica 16, all'ambulatorio 25.
Iniezioni di citrato di ferro da gm. 0. 01–0. 05 di cui da 1–3 al dì, di pirofosfato di ferro da cgm. 2–10. Pillole Blaud-Riva 3–12 al dì.	72	5,000,000	31	+ 47	+ 776,000	Giorni di degenza n. 72.
Iniezioni di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 05 di cui 1-3 al dì. Pillole Blaud-Riva da 3–8 al dì.	55	4,700,000	18	+ 25	+ 650,000	Giorni di degenza n. 52.
Pillole Blaud-Riva e quattro iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 01–0. 02.	30	3,280,000	5	+ 10	— 60,700	Dopo 17 giorni di degenza l'ammalata di sua volontà lasciò l'ospedale in condizioni poco buone.
Iniezioni endovenose di pirofosfato di gm. 0. 05–0. 10 di cui da 1–3 al dì. Iniezioni di citrato di ferro ammoniacale gm. 0. 05–0. 10 di cui da 1–3 al dì.	62	4,326,000	28	+ 42	— 374,000	Giorni di degenza n. 37.
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0 02–0. 10 al dì.	50-55	4,250,000	34	+ 20-25	+ 0	.....

Numero progressivo	NOME E COGNOME	Esame del sangue fatto all' entrata		CURA FATTA prima della cura ferruginosa pura	Esame del sangue dopo la cura	
		Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti
21	Braga Rosa.	30-35	4,650,000	.....	..	..
22	Piazza Ancilla.	20-25	4,180,000	.....	..	..
23	Boni Luigia.	60	3,500,000	.....	..	..
24	Valliva Enereide.	18-20	2,750,000	Iniezioni di arseniato di soda per 7 giorni.	20-25	4,400,000
25	Piazza Pierina.	28-30	3,600,000	Quattro iniezioni di arseniato di soda di gm. 0. 01 l'una.	28-30	4,225,000
26	Adorni Giuseppina	40	4,000,000	.....	..	..
27	Bedodi Matilde	20	3,180,000	.....	..	..
28	Bocchi Celestina	30	4,300,000	.....	..	..
29	Belvedere Elvira.	22-25	3,021,000	Iniezioni di arseniato di soda di gm. 0. 01–0. 02 al dì.	28-29	3,600,000
30	Mattioli Paolina	12	4,225,000	.....	..	..
31	Mattioli Maria	40	4,000,000	.....	..	..

CURA FERRUGINOSA PURA con preparati inorganici	Esame del sangue dopo la cura		Numero dei giorni di cura ferruginosa pura	Risultati ottenuti colla cura ferruginosa pura di preparati inorganici		OSSERVAZIONI
	Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti	
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 05–0. 10 di cui da 1–2 al dì.	60·65	4,625,000	36	+ 30·35	— 25,000	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da gm. 0. 03–0. 10 di cui da 1–2 al dì.	50·55	4,400,000	28	+ 30·35	+ 320,000	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da 5–10 cgm. di cui da 1–2 al dì.	75·80	3,500,000	13	+ 15·20	..	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale di Merck da cgm. 2 $^1/_2$–5 di cui da 1–2 al dì. Pillole Blaud-Riva da 3–7 al dì.	..	..	..	..	..	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale.	55	4,725,000	37	+ 25	+ 500,000	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale di gm. 0. 05–0. 10 al dì.	65	4,180,000	18	+ 25	+ 180,000	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale di gm. 0. 05–0. 10 al dì.	48	..	19	+ 28	..	.....
Una iniezione di ferro citro-ammoniacale al dì e pillole Blaud-Riva 3–6 al dì.	57	4,200,000	10	+ 27	— 100,000	.....
Una iniezione endovenosa di ferro di gm. 0. 05 al giorno.	45	3,550,000	29	+ 26	— 50,000	.....
Una a due iniezioni di ferro al giorno.	65	4,225,000	27	+ 53	+ 0	Curata ambulatoriamente.
Due iniezioni di ferro al giorno.	60	4,000,000	4	+ 20	+ 0	Curata ambulatoriamente.

Cura fatta

Numero progressivo	NOME E COGNOME	Esame del sangue fatto all' entrata		CURA FATTA prima della ferruginosa	Esito della cura fatta	
		Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti
1	Ilariuzzi Caterina.	27	3,925,000	Ferratina da gm. 1-3 al dì per giorni 16.	32	4,100,000
2	Mori Adele.	37	4,770,000	Ferratina da gm. 1-3 al dì per giorni 12.	20-25	5,000,000
3	Muzzi Elvira	30	2,750,000	Ferratina da gm. 0. 50-3 al dì per giorni 14.	32-35	3,640,000
4	Tonelli Cesira.	38	5,100,000	Ferratina da gm. 0. 50-3 al dì.	52	5,000,000

N. N. — *Prima della cura.* Globuli rossi 3,580,000. Emoglobina 38–40. Dopo nove giorni di cura con ferratin
Dopo la cura. Globuli rossi 5,050,000. Emoglobina 40-45. Quantità di ferro assorbito sotto forma d

N. N. — *Prima della cura.* Globuli rossi 3,300,000. Emoglobina 30. Dopo cinque giorni di cura con ferratin
Dopo la cura. Globuli rossi 6,700,000. Emoglobina 50-60. Quantità di ferro assorbito sotto forma d

lla ferratina.

CURA FERRUGINOSA a preparati inorganici	Esame dopo la cura ferruginosa		Numero dei giorni di cura ferruginosa	Risultato dopo la cura ferruginosa		OSSERVAZIONI
	Emoglobina	Eritrociti		Emoglobina	Eritrociti	
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale di Merck di gm. 0. 025–0. 05 di cui 1–2 al dì. Pillole Blaud-Riva da 6–10 al dì.	60	5,000,000	60	+ 28	+ 900,000	Fra la cura della ferratina e le iniezioni di ferro si somministrò dell' ovarina che diede per risultato una leggera diminuzione dell'emoglobina.
Iniezioni di ferro citro-ammoniacale di Merck da cgm. 2 ½-5 di cui da 1-2 al giorno.	50	5,000,000	21	+ 25	..	.....
Iniezioni endovenose di citrato di ferro ammoniacale da cgm. 2–5 di cui da 1–3 iniezioni al dì.	50	4,800,000	22	+ 18	+ 1,760,000	Fra la somministrazione di ferratina e le iniezioni di ferro si fecero iniezioni di arseniato di soda onde elevare il numero dei globuli rossi.
Iniezioni endovenose di ferro da cgm. 5–10 al dì.	62-65	5,000,000	7	+ 13	..	.....

n. 17.865 pari a ferro gm. 1.214).

ratina 38 %. Quantità assoluta di ferro assorbito gm. 0.471 in 9 giorni.

ari a ferro gm. 0. 7038).

ratina 40. 8 %. Quantità assoluta di ferro assorbito gm. 0. 361 in 5 giorni.

I risultati ottenuti colla cura ferruginosa, sia mediante somministrazione di carbonato di ferro e di citrato ammoniacale verde di Merck, quanto di ferratina, preparato che viene ritenuto organico, furono nelle tavole precedenti così schematicamente esposti che ci sentiamo dispensati dal farne ulteriori illustrazioni.

In verità a noi non fu possibile nel decorso anno esperimentare sopra un maggior numero di ammalati per ragioni di opportunità, che l'insegnamento clinico imponeva; e per questo abbiamo creduto opportuno riportare anche i due casi di clorosi curati dal Battistini colla ferratina. Oltrechè arricchire così la nostra statistica, credemmo di avere il vantaggio di appoggiare il nostro confronto con serene prove, fatte da un osservatore così preciso e diligente come il Battistini, che lo stesso Marfori ebbe occasione di citare nella sua risposta al prof. Chirone.

Da tale confronto dunque, risulta evidentissimo che in linea generale il carbonato di ferro col citrato di ferro si mostrarono per efficacia superiori alla ferratina stessa. Il fatto risulta ancora più evidente se si prendono in considerazione i risultati ottenuti coi diversi rimedi sopra il medesimo ammalato. (Vedi n. 1, 2, 3, 4). Non crediamo opportuno insistere più a lungo su ciò, poichè nessuna considerazione avrebbe efficacia persuasiva, più della eloquenza dei fatti: solo ci preme ricordare che molte clorotiche dunque, sotto l'azione del ferro, non solo non presentarono aumento considerevole del numero delle emazie, bensì alcune presentarono persino una diminuzione di esse. Il fatto è ancora più evidente precisamente se si prende a considerare quelle clorotiche che furono direttamente sottoposte alla cura ferruginosa quando il numero dei loro globuli era ancora assai al di sotto della norma.

Apparentemente alcune clorotiche presentarono, è vero, un aumento abbastanza notevole dei globuli, ma esse sono precisamente quelle che furono più a lungo ricoverate nella clinica, dimodochè non si potrebbe certo con sicurezza asserire quanto abbiano contribuito a quell'aumento la buona alimentazione e la vita igienica della Clinica. E poi, ripetiamolo ancora una volta, sebbene sia stato detto oramai da questa Scuola in ogni occasione: aumentando, sotto le iniezioni di ferro, il tasso emoglobinico e migliorando per questo fatto le condizioni generali dell'organismo è naturale che in linea secondaria debba poi venire anche un aumento dei globuli.

Si potrebbe imputare a vantaggio dei risultati ottenuti col citrato di ferro ammoniacale la diversità della via impiegata; ma noi risponderemo subito: prima di tutto che la quantità assoluta di ferro somministrata sotto forma di ferratina fu sempre superiore a quella somministrata per via delle vene sotto forma di citrato di ferro; in secondo luogo diremo a nostra giustificazione che la controprova clinica non fu possibile farla in modo più esatto, poichè ci manca un preparato organico solubile e che presenti quelle garanzie di innocuità che gli sono necessarie per essere somministrato direttamente nel circolo sanguigno. Dal lato pratico poi a noi interessava stabilire in fin dei conti quale dei preparati poteva dare dei risultati più pronti.

Per ragioni di opportunità, facili a comprendersi, non potemmo esperimen-

tare sopra ammalati con altri preparati organici che oggi vengono messi in commercio.

Tralasciamo qui di parlare della inefficacia (per non dire di più) della bibita di sangue che dovrebbe, se non altro, rappresentare il preparato organico di ferro più perfetto.

I lavori del Colasanti, del Marchesini, ecc., hanno già sufficientemente condannato questo metodo di cura, che se non dà dei risultati positivi, alle volte riesce persino dannoso.

Riportiamo più oltre invece il risultato delle prove sperimentali fatte coi diversi preparati di ferro sui cani, ove il campo di azione fu per noi più libero e più ampio.

III.

In questo lavoro abbiamo già lungamente riferito sulle esperienze fatte nello scorso anno da uno di noi riguardo all'azione delle iniezioni endovenose di ferro inorganico nei cani resi sperimentalmente anemici e pressochè privati del loro ferro di scorta.

Molte particolarità allora esposte ci dispensano qui di riferire lungamente il metodo seguìto.

Indicheremo quindi per sommi capi lo scopo delle ricerche eseguite e la via percorsa.

I risultati sperimentali ottenuti nello scorso anno avevano messo fuori di dubbio che il ferro inorganico introdotto direttamente nelle vene viene fortemente utilizzato dall'organismo nella riproduzione emoglobinica: interessante dunque sarebbe stato iniettare per la stessa via un preparato organico e fare un paragone dei risultati: senonchè la cosa è irta di grandi difficoltà.

Anzitutto non si trova in commercio un preparato organico il quale sia perfettamente solubile. La sola ferratina mediante una discreta alcalinizzazione del liquido solvente (acqua stillata) arriva a sciogliersi abbastanza bene: ma quale sarà il grado di alcalinizzazione necessario per non rendere nociva la soluzione da iniettarsi?

Una casa Germanica prepara, è vero, una ferratina sodica perfettamente solubile: ma non ci fu dato di poterci procurare quel preparato. Ed anche tutte le diverse qualità di emoglobina che si trovano in commercio o non sono solubili o contengono, se vendute in soluzione, materiali eterogenei, essenze e sciroppi, che certamente non si possono far circolare nel sangue. Si è cercato allora di sciogliere in acqua distillata la maggior parte possibile delle migliori emoglobine che si trovano in commercio: filtrate le soluzioni lievemente concentrate si sono ottenuti dei liquidi limpidi, iniettabili che presentavano allo spettroscopio le strie evidentissime dell'emoglobina; ma essi non ostante contenevano così piccole quantità di ferro che per potere introdurre nell'albero circolatorio di un cane un centigrammo di ferro organico sotto forma di tale soluzione emoglobinica sarebbe stato necessario iniettargli 800 cmc. di soluzione! A noi d'altra parte premeva sperimentare non soltanto coi preparati suddetti, dei

quali alcuni ancora dubitano che non sieno schiettamente organici, ma ben anche col ferro organico degli alimenti. Quindi abbiamo pensato di istituire il parallelo servendoci della via gastro-intestinale.

Noi avevamo a che fare con animali sani, messi tutti nelle identiche condizioni di vitto e di igiene, trattati tutti precedentemente nell'identico modo. In essi la facoltà di assorbimento doveva sicuramente essere integra quindi ci pare che i risultati debbano essere accettati senza eccezioni, pienamente.

Così facendo ci siamo proposti di studiare sui cani resi sperimentalmente anemici:

1° Come si comporta la sanguificazione dietro la somministrazione di quantità note di ferro organico degli alimenti.

2° Come si comporta la sanguificazione dietro la somministrazione di ferro organico introdotto sotto forma di ferratina, emalbumina ed emoglobina.

3° Come si comporti la massa sanguigna dietro la somministrazione di ferro introdotto per bocca sotto forma di citrato e di lattato di ferro e cloruro di ferro.

A complemento poi del nostro studio abbiamo voluto determinare la quantità di ferro di alcuni animali da esperimento per vedere quanto delle due qualità di ferro veniva subito utilizzata e quale invece immagazzinata. Così crediamo di avere abbracciata tutta la questione.

I cani da esperimento vennero tutti portati a quel grado di sanguificazione, mediante ripetuti salassi e costante dieta di albumi d'ova fritti in un po' di grasso in cui con sicurezza non esiste più coi tessuti del ferro di scorta utilizzabile.

Questo punto, come è noto dall'esperienze di uno di noi, è segnato dal momento in cui il tasso emoglobinico anzichè salire rimane stazionario e successivamente discende. Qui siamo intervenuti coi diversi preparati. Pel ferro organico — dopo quello degli alimenti somministrati sotto forma di abbondanti pasti di carne, priva di grasso, aponevrosi, ecc. — ricorremmo ai preparati appartenenti ai primi due gruppi della classificazione già fatta più sopra, perchè la ferropirina e la ferrostiptina, come dicemmo, hanno un'azione emostatica più che ricostituente. Nulla aggiungeremo sulle proprietà della ferratina di cui abbiamo già detto ad esuberanza.

Fra i preparati del gruppo contenente i derivati dell'emoglobina, preparati che trovarono specialmente in questi ultimi tempi tanti fautori, scegliemmo la emalbumina del Dahmen, tanto decantata. In essa, come nel sangue, vi sono presenti materie albuminoidi e sali strettamente nelle proporzioni naturali. Ematina (ferro) ed emoglobulina (come albuminato) 49.17 %, seralbumina e paraglobulina (come albuminato) 46.23 %, ed in tutto sali del sangue 4,6 %, alcune goccie di olio di cassia, come aromatico qualunque, e così più del 95 % di albumina libera d'acqua ed in istato digerito. Lo spettro dell'emalbumina è identico a quello del sangue artificialmente digerito. In ultimo volemmo provare anche l'emoglobina Nardi che è un'emoglobina preparata direttamente dal sangue senza aggiunta d'altri elementi.

La quantità di rimedio somministrata ai nostri cani stette sempre in relazione diretta al contenuto in ferro del preparato stesso.

Le determinazioni del ferro, sia nei diversi composti ferruginosi, quanto nei diversi tessuti dei cani sacrificati vennero sempre fatte mediante il Ferrimetro di Jolles.

Da poco tempo nella clinica medica venne introdotto questo strumento che è destinato alla determinazione del ferro del sangue e quindi alla determinazione dell'emoglobina. Esso però mediante opportune modificazioni, può benissimo servire per qualunque determinazione di ferro basandosi sulla ricerca colorimetrica.

La difficoltà maggiore, trattandosi di ricercare il ferro nei tessuti, sta nell'eliminare dai calcoli il ferro che può essere dato dal sangue contenuto nei tessuti stessi. Per non tener calcolo del ferro ematico, molti autori usano lavare mediante soluzioni fisiologiche di cloruro sodico i diversi organi attraverso i loro grossi vasi. Il metodo per noi non sembra attuabile. Con questo metodo avremmo potuto tutt'al più lavar bene il fegato e i reni, insufficientemente la milza, per nulla i muscoli, il cuore.

Guillemonat e Sequique hanno consigliato un loro particolare metodo per dosare il ferro nei tessuti che non si possono meccanicamente liberare dal loro sangue, ma esso è così poco pratico che non credemmo opportuno usarne. Siccome però a noi premeva sbarazzarci del sangue nel miglior modo possibile per evitare cause di errori, così si uccideva l'animale mediante la recisione dei grossi vasi e lo si dissanguava. Poi si estraevano i diversi visceri, li tagliavamo a pezzetti minutissimi, li lavavamo ripetutamente in acqua bidistillata, che nel periodo di 24 ore ricambiavamo numerose volte. Così avviene che dopo un certo tempo la emoglobina si è in grande parte sciolta e i diversi pezzetti degli organi da esaminare diventano bianchicci, privi quasi completamente di sangue. Si asciugavano dopo averli estratti, premendoli dolcemente fra carta bibula e li essiccavamo poco sotto ai 100° nella stufa. Successivamente li polverizzavamo pestandoli in un mortaio, li essiccavamo nuovamente alla stufa, poi in un comune essiccatore, e pesatane una determinata quantità li incenerivamo in una capsula di platino. Sciogliovamo poi le ceneri con una soluzione al terzo di acido cloridrico purissimo e caldo, trasformando poi mediante una goccia di acido nitrico il cloruro ferroso in ferrico e lo versavamo nel tubetto destinato alla determinazione, ove coll'aggiunta del solfocianato di potassio otteneva la caratteristica reazione rosso-sangue.

Soltanto col metodo colorimetrico noi riteniamo sia possibile determinare, a scopo clinico ben s'intende, il ferro in quantità piccolissima contenuto in diversi organi. La bontà del metodo colorimetrico fu recentemente vantata anche dal Tedeschi, che fece tante ricerche sul contenuto in ferro degli organi di alcuni animali splenectomizzati.

Non riportiamo qui le tavole del contenuto normale in ferro dei visceri appartenenti ad un cane (visceri privati di sangue) avendolo fatto nel cap. 2° di questo lavoro. Chi desiderasse farne un confronto può consultarlo più sopra.

*
* *

Ecco ora i risultati ottenuti colle nostre ricerche:

I. *Come si comporta la sanguificazione di animali resi sperimentalmente anemici dietro la somministrazione di quantità note di ferro organico degli alimenti?*

Comparativamente, come si comporta la sanguificazione dietro la somministrazione di quantità note di ferro sotto forma di ferratina?

Ecco le nostre prime esperienze.

I Esperienza.

1 gennaio 1899. — Cane bianco e caffè a lungo pelo. Peso del corpo kg. 20.

Viene tenuto in riposo per qualche tempo e purgato.

Esame del sangue prima dell'esperimento 7,236,000, Hb. 75-80.

Nel periodo di 26 giorni gli vengono praticati cinque salassi coi quali gli si estraggono in media cmc. 1500 di sangue essendo sempre l'animale sottoposto a dieta priva di ferro. Dopo il 5° salasso l'emoglobina è a 30, i globuli rossi a 4,000,000. Si tiene il cane in osservazione un po' di giorni e si osserva che l'emoglobina non si rialza più e si mantiene sempre nello stesso grado, mentre i globuli rossi gradatamente aumentano.

Siamo al punto voluto. Per otto giorni si somministrano al cane in totalità cgm. 29 di ferro metallico legato però in combinazione organica sotto forma di eccellente carne priva d'ossa, aponevrosi e grasso e l'emoglobina rapidamente sale da 30 a 55. Con essa salgono pure i globuli da 4,900,000 a 7,000,000 e il peso da kg. 15.500 a 17.700.

Si sospende la somministrazione della carne per otto giorni e si lascia il cane a sola dieta albuminoidea e si vede che l'emoglobina discende subito a 45, con essa discende anche il peso del corpo a kg. 15.500 mentre i globuli che erano arrivati quasi alla norma e non risentono influenza alcuna della mancanza di ferro, si mantengono pressochè normali per un mese.

Mantenendo sempre il cane a dieta priva di ferro si comincia la somministrazione del ferro sotto forma di ferratina. Gli si somministrano nel periodo di sette giorni separatamente cgm. 131 di ferro metallico, sotto forma di combinazione organica di ferratina. Di questi (secondo gli studi fatti sull'assorbimento di tale rimedio dal Marfori, Battistini, etc.) dovrebbero essere stati assorbiti da 31 a 39 cgm.

Ebbene, noi vediamo che l'emoglobina da 35 sale a 50 mentre il peso e il numero dei globuli rimangono pressochè costanti.

Si tiene l'animale ancora a dieta albuminoidea e si vede l'emoglobina salire sino a 55, poi mantenersi costante.

Si interviene successivamente colla dieta mista e dopo un certo tempo si sacrifica l'animale e si determina il contenuto in ferro del fegato e della milza e si hanno le seguenti cifre:

Ferro contenuto per ogni gm. di sostanza secca priva di sangue:

Fegato gm. 0.0020.

Milza gm. 0.0030.

Da questa esperienza chiaramente risulta che il ferro organico degli animali è quello che più rapidamente ed in quantità maggiori viene assorbito ed utilizzato dall'organismo. Esso in 8 giorni somministrato complessivamente alla dose di cgm. 29 dette un innalzamento dell'emoglobina da 30 a 55, ossia di 25 gradi all'emometro di Fleischl. Evidentemente tutto o quasi tutto il ferro così somministrato deve essere stato impiegato dall'organismo del cane nella fabbricazione di 25 gradi di emoglobina che si sono trovati in più dopo gli otto giorni.

Vediamo ora gli effetti ottenuti colla ferratina:

L'aumento che si ebbe subito fu di 15 gradi dell'emometro di Fleischl: dopo un po' di giorni si ebbe ancora un aumento di 5 gradi, in tutto 20. Di 35 cgm. assorbiti, o meglio di 131 cgm. di ferro metallico somministrato dovrebbe essere stata utilizzata una parte discreta.

Da ciò si dovrebbe dedurre che il ferro degli alimenti viene tutto e direttamente assorbito ed utilizzato e il ferro della ferratina viene assorbito in quantità minore. Quella parte che però viene assorbita, viene anche in buona copia utilizzata, però in tempo discretamente lungo. Si direbbe quindi che l'azione sua è più lenta ma forse più duratura. Forse il ferro della ferratina ha bisogno prima di essere messo in circolo di soggiornare, per ragioni ignote, in qualche tessuto.

II Esperienza diretta a studiare l'assorbimento e l'azione del ferro legato in combinazione organica sotto forma di emoglobina.

Emoglobina Nardi.

3 marzo 1899.— Cane di pelo lungo bianco e nero. Peso kg. 10.700.

Viene purgato e tenuto 15 giorni in riposo. Esame del sangue.

Globuli rossi 8,800,000. Emoglobina 75. Viene sottoposto a dieta priva di ferro e nel periodo di 26 giorni gli si fanno successivamente cinque salassi e gli si toglie in tutto 750 cmc. di sangue. Così si porta l'emoglobina a 25, il numero dei globuli a 3,600,000, il peso del corpo a kgm. 7

Si tiene il cane in osservazione circa una settimana e si trova che l'emoglobina è stazionaria a 25, mentre i globuli rossi risalgono a 4,000,000. Siamo al punto voluto e si interviene colla somministrazione dell'emoglobina Nardi che viene somministrata quotidianamente coi due pasti, mescolata agli albumi.

Il cane ne è ghiotto e la raccoglie nel piatto sino alle ultime traccie.

Nel periodo di otto giorni vengono somministrati sotto forma di emoglobina cgm. 30 di ferro metallico. Si fa l'esame del sangue e si vede che l'emoglobina è risalita a 45, i globuli sono a 5,100,000. Il peso del corpo è alquanto scemato. Si sospende la somministrazione dell'emoglobina e si rimette il cane a sola dieta albuminoidea, priva di ferro per altri cinque giorni, in capo ai quali si osserva una tendenza dell'emoglobina a discendere (40-43) mentre i globuli aumentano (6,000,000). Il peso del corpo è disceso rapidamente a 6 kg.

A questo punto si abbatte il cane mediante la recisione dei grossi vasi del collo e si determina il ferro nei suoi tessuti.

Si ottengono le seguenti cifre.

Ferro contenuto in ogni gm. di sostanza secca:

Fegato	gm. 0.000432
Bile (bile densa, filante verdastra raccolta in quantità di cmc. 15) ogni cmc. contiene.	» 0.000018
Milza.	» 0.0008
Midollo osseo.	» 0.0004
Cuore.	» 0.0003
Reni	» 0.0002
Muscoli	» 0.00034
Intestino	» traccie
Giandole	» 0.0002

Quest'esperienza dimostra che anche il ferro organico somministrato sotto forma di emoglobina viene abbastanza bene utilizzato. Infatti con 30 cgm. di ferro metallico sommini-

strato sotto forma di emoglobina si ebbe un aumento di 20 gradi di emoglobina nel sangue del cane.

Se si volesse fare un confronto fra la ferratina e l'emoglobina Nardi si direbbe che i due preparati vengono pressochè utilizzati nella stessa misura. Se nonchè la ferratina ha per noi il vantaggio, contenendo molto più ferro, di potere essere somministrata in dosi possibili di 2-3 gm. al massimo. L'emoglobina Nardi invece dovrebbe essere sommistrata a dosi così elevate che sarebbe certo impossibile, nel campo pratico, proporla agli infermi.

Di più si osserva questo fatto. La ferratina dà un aumento dell'emoglobina che dura ed anzi s'accresce nei giorni successivi alla somministrazione di essa e quando anche la somministrazione è cessata.

L'emoglobina al contrario, anche somministrata a dosi eccessive agisce momentaneamente aumentando l'emoglobina del sangue, ma poi viceversa non va a depositarsi in nessun organo e non costituisce ferro di scorta. Infatti dopo quattro giorni da che se ne cessò la somministrazione l'emoglobina del sangue mostrò tendenza a discendere.

Ed ora vediamo come si comporti la sanguificazione negli animali tenuti a dieta priva di ferro, salassati e trattati successivamente col ferro organico e ferro inorganico.

III Esperienza.

23 marzo 1899. — Cane nero a lungo pelo. Peso del corpo kg. 21.700. Viene purgato e tenuto in riposo.

Esame del sangue. Hb. 87. Globuli rossi 8,000,000.

Nel periodo di 25 giorni circa gli si fanno dei salassi e gli si tolgono in tutto cmc. 2040 di sangue: dopodichè l'esame dà il seguente risultato. Hb. 40. Globuli rossi 5,400,000. Si tiene il cane sotto osservazione per 6 giorni e rifacendo poi l'esame del sangue si vede che l'emoglobina tende a discendere (35) mentre i globuli, come al solito, risalgono. Il peso del corpo è superiore ai 17 kg.

Siamo al punto voluto. Si somministrano in otto giorni cgm. 33 complessivamente di ferro metallico legato in combinazione organica sotto forma di emalbumina di Dahmen e si vede l'emoglobina salire a 45: i globuli rossi a 6,400,000. Si tiene il cane sotto osservazione sempre a dieta albuminoidea e l'emoglobina rimane stazionaria a 45 mentre i globuli rossi aumentano di 100,000. A questo punto si interviene con un preparato differente di ferro rappresentato da lattato di ferro. In otto giorni si somministrano 30 ctgm. di ferro metallico sotta la forma del preparato sopradescritto e si vede l'emoglobina salire da 45 a 53 e i globuli da 6,500,000 salire a 7,000,000.

Questa prima prova merita pochi commenti. Sia l'un preparato che l'altro hanno agito in misure pressochè uguali.

Quantità pressochè uguali di ferro legato in combinazione organica e di ferro inorganico dettero un aumento emoglobinico quasi uguale: l'emalbumina 10°, il lattato di ferro 8° all'emometro di Fleischl. V'ha però un lieve aumento in favore del ferro organico.

Riassumendo infatti i risultati ottenuti con questa esperienza possiamo concludere brevemente colla presente tabella:

Emalbumina Dahmen	Lattato di ferro
—	—
Ferro somministrato cgm. 32	Ferro somministrato cgm 30
Aumento emoglobinico 10°	Aumento emoglobinico 8°

Poche modificazioni comparativamente rispetto ai globuli rossi.

Non fu possibile determinare il ferro nei diversi tessuti per ragioni indipendenti dalla nostra volontà.

IV Esperienza.

Con questa abbiamo voluto vedere come si comportasse la sanguificazione in un cane sottoposto a dieta priva di ferro e salassato e nutrito successivamente con albumi e citrato di ferro ammoniacale.

Marzo 1899. — Cane bianco chiazzato di nero a pelo corto. Peso kg. 19.200. Viene purgato e tenuto in riposo. Poi si fa l'esame del sangue che dà questo risultato. H. 80, globuli rossi 7,600,000.

Successivamente si sottopone il cane a dieta priva di ferro e nel periodo di 34 giorni circa gli si praticano 6 salassi mediante i quali gli si estraggono 1560 cmc. di sangue. L'emoglobina così discende fino a 35, i globuli rossi discendono a 5,200,000. Si tiene il cane in osservazione otto giorni in capo ai quali si rifà l'esame del sangue. Si trova che l'emoglobina è stazionaria a 35 mentre i globuli erano risaliti a 7,000,000.

A questo punto in cui non esiste più ferro di scorta, s'interviene con citrato di ferro ammoniacale verde di Merck e in otto giorni gli vengono somministrati assieme agli albumi d'ova centgm. 30 di ferro metallico sotto forma del sale sopradescritto.

Si rifà l'esame del sangue e si trova che l'emoglobina è risalita a 45, i globuli rossi son discesi a 6,500,000. Il peso del corpo è andato notevolmente scemando, kg. 10. Il cane è fortemente denutrito, però appare vispo. Mangia sempre con appetito gli albumi fritti Si rifà l'esame del sangue quattro giorni dopo che fu sospesa la somministrazione del ferro essendo il cane sempre sottoposto a dieta albuminoidea.

L'emoglobina è stazionaria a 45, i globuli rossi tendono invece a diminuire. Essi sono scesi a 6,200,000.

A questo punto si uccide l'animale mediante la recisione dei grossi vasi del collo e si passa alla determinazione del ferro nei diversi organi.

Essa viene fatta col solito metodo e dà i seguenti risultati:

Ferro contenuto in un grammo di sostanza secca.

Fegato	gr.	0,0004
Bile (bile fluida, verdastra, poco filante. Quantità trovata nella vescichetta biliare cmc. 20) ogni cmc. contiene in ferro	»	0,000019
Milza	»	0,0006
Intestino	»	6,00068
Midollo osseo	»	0,00036
Muscoli	»	0,00050
Cuore	»	0,00030
Reni		traccie
Ghiandole		traccie

La quantità di ferro quindi contenuta in questi organi è così esigua da ritenersi con fermezza che ferro di scorta non esiste.

Infatti il fegato contiene pressochè la stessa quantità di ferro che contengono i muscoli e precisamente come si trova nei visceri dei cani che vengono salassati, mantenuti ad albumi d'ovo e che muoiono per inanizione di ferro.

I trenta centgm. di ferro metallico somministrati sotto forma di citrato ammoniacale verde di Merck hanno dato un aumento emoglobinico di 10° mentre discese il numero delle emazie.

V Esperienza.

Cane nero da caccia. Peso di kg. 28. Viene sottoposto a dieta priva di ferro, salassato, ecc., sino al momento che la sua emoglobina è stazionaria. Allora gli vengono somministrati in sette giorni trenta centgm. di ferro metallico sotto forma di percloruro di ferro sciolto iu acqua (durante i pasti) nel periodo di sette giorni e si ottiene un aumento di 15° di emoglobina e di 15,000 globuli rossi.

Ed ora vediamo quali conclusioni si possono trarre dalle esperienze cliniche e sperimentali che abbiamo riportato in questo nostro lavoro.

Nel campo clinico. Nessun rimedio è più efficace del ferro inorganico introdotto per la via delle vene.

Il ferro organico, sia sotto forma di buona alimentazione, sia sotto forma di ferratina ha una azione sicuramente più lenta e meno efficace del ferro inorganico iniettato endovenosamente. Se sia più duratura nessuno può dirlo. Le clorotiche da noi osservate sono recidivate, è vero, colla massima facilità, ma questo fatto non sta certo in relazione al rimedio adoperato, sebbene nella etiologia della clorosi il nostro illustre maestro, prof. Riva, ritiene infatti che questa forma morbosa dipenda da una speciale costituzione del globulo il quale avrebbe una insufficiente capacità emoglobinica.

Noi non abbiamo potuto nella Clinica medica fare ricerche con altri preparati organici di ferro. Ragioni di opportunità ce lo impedirono: però i risultati ottenuti colle iniezioni endovenose di ferro, colla somministrazione della ferratina e colla buona dieta ci autorizzano a concludere che il ferro inorganico iniettato nelle vene è di una efficacia veramente grande.

Se si dovesse poi istituire un paragone tra preparati organici ed inorganici che si trovano in commercio scegliendo come campione dei primi la ferratina; dei secondi le pillole del Blaud modificate Riva dovremmo venire alla conclusione che il preparato inorganico a parità di condizioni è più efficace del preparato organico.

Certo sarebbe interessantissimo istituire un confronto tra l'uno e l'altro preparato iniettati nelle vene, ma ripetiamo non esiste in commercio un preparato organico di ferro che si sciolga perfettamente in acqua e presenti la garanzia di innocuità che presenta il citrato di ferro. Per questa ragione oggi il confronto non è possibile: pensiamo del resto che dal lato pratico esso sarebbe quasi inutile essendo tanto evidenti, tanto costanti, tanto rapidi gli effetti che si ottengono ogni giorno colle iniezioni nelle vene di preparati inorganici.

Nel campo sperimentale.

I risultati ottenuti al letto degli infermi hanno la loro splendida conferma dalla prova sperimentale di gabinetto. Raramente l'induzione clinica ebbe una più completa sanzione dall'esperienza.

Dai risultati che siamo andati esponendo risulta prima di tutto che il ferro inorganico viene indubbiamente assorbito ed utilizzato in misura tanto maggiore, quanto è più diretta la via per la quale viene somministrato. Anche in questo

campo quindi si verifica il fatto che nessun preparato è più efficace del ferro inorganico introdotto per la via delle vene.

Se si considerano invece i diversi preparati ferruginosi in rapporto all'azione che hanno sulla sanguificazione quando vengono somministrati per la via del tubo digerente, bisogna convenire che il ferro legato in organica combinazione sotto forma di alimenti è indiscutibilmente più efficace di tutti gli altri preparati farmaceutici cosidetti organici ed inorganici. Per venire a questa conclusione non sarebbe certamente stato necessario fare molte esperienze nè fondare una teoria; questa nozione è tanto antica quanto è antica la vita. Il grave torto di coloro che vorrebbero abolire come rimedio il ferro inorganico per somministrare solo dei succolenti pasti di carne e di vegetali ricchi di ferro sta nel non calcolare che vi sono alle volte delle condizioni svariatissime per le quali l'assorbimento e l'utilizzazione del ferro non si può compiere.

Se bastassero i succolenti pasti a rendere florida un'anemica, nelle classi agiate non dovrebbe esistere clorosi. Eppure quante fanciulle, non ostante le abbondanti bistecche che vengono loro somministrate e non ostante le leccornie che l'arte della cucina ha immaginato per stuzzicare l'appetito, rimangono anemiche, smunte, appassite e rifioriscono miracolosamente solo mediante pochi centigrammi di ferro introdotti sotto cute o nelle vene.

L'efficacia poi dei diversi preparati sia organici che inorganici, a tubo intestinale integro è pressochè uguale per tutti. Noi a parità di condizioni abbiamo visto salire l'emoglobina in egual misura sia pel citrato, cloruro e lattato di ferro, quanto per l'emalbumina e per l'emoglobina. Se si dà un'occhiata superficiale ai nostri risultati sembra a prima vista che la ferratina sia più efficace perchè dette un innalzamento piu cospicuo del tasso emoglobinico. Ciò è un fatto più apparente che reale. Non bisogna dimenticare che per la ferratina abbiamo voluto solo tener calcolo della quantità di ferro che doveva essere assorbito e che somministrammo quindi 131 centgm. di ferro metallico, complessivamente, mentre per gli altri preparati ne somministrammo solo 30 centgm.

Se si dovessero fare le proporzioni dell'aumento emoglobinico che avrebbe dato se fosse stata somministrata in ragione di 30 centgm. del suo contenuto in ferro metallico, l'aumento emoglobinico starebbe forse al di sotto di tutti gli aumenti ottenuti cogli altri preparati.

Se l'aumento che dà la ferratina non è molto spiccato esso si fa sentire però per un tempo relativamente lungo, mentre gli altri preparati danno forse un aumento subitaneo più spiccato e per questo meno duraturo Si direbbe quindi che il ferro inorganico viene utilizzato più rapidamente di quell'altro legato ad albuminoidi, sopra tutto sotto forma di ferratina. Ciò lo si arguisce anche dalla quantità di ferro che si riscontra nei diversi organi degli animali uccisi ad esperimento finito. I cani alimentati con ferro inorganico non presentano ferro di scorta. La loro emoglobina infatti, appena veniva sospesa la somministrazione ferruginosa tendeva a diminuire o rimaneva stazionaria: non aumentò mai.

I preparati inorganici hanno sugli organici il vantaggio di potere essere somministrati, a parità di ferro metallico da essi contenuto, sotto volume di gran

lunga minore, il che nel campo pratico semplifica di molto la cura. Un grammo di lattato e di citrato di ferro ammoniacale corrisponde per gli effetti a molti e molti grammi di emolo, di emalbumina o di emoglobina da qualunque casa questi ultimi preparati vengano messi in commercio. E siccome non sarebbe possibile obbligare un paziente ad inghiottire ogni giorno, per esempio, un mezzo flacone di emoglobina secca, così noi riteniamo che ad essa sia da preferirsi uno dei comuni preparati inorganici.

Se poi dovessimo trarre una legge generale dal lavoro che siamo andati facendo e dalle esperienze nostre individuali fatte sui cani, ci sentiremmo di stabilire questa legge: « *Qualunque preparato ferruginoso, sia organico che inorganico, somministrato per la via gastro-intestinale, agisce, quando venga assorbito, solo in relazione alla quantità di ferro che esso contiene.* ».

Non è vero che una determinata quantità di ferro agisce più intensamente quando sia in organica combinazione sotto forma, ad es, di emoglobina, e che quindi basti di esso una piccola quantità per ripristinare la massa del sangue. Ne viene di conseguenza che la somministrazione di quattro, cinque pillole di emoglobina o di pochi centigrammi di emalbumina al giorno, rappresenta una cura altrettanto inutile quanto ridicola.

E d'altra parte poi, taluni di questi rimedi, somministrati ad altissime dosi, agiscono anche meno bene dei preparati inorganici per l'ingombro che costantemente portano nell'intestino. Solo il ferro degli alimenti si mostra più efficace di ogni altro preparato: non bisogna però dimenticare che nella carne, nei vegetali, ecc., vi sono tanti e tanti altri elementi oltre al ferro che possono influenzare favorevolmente la massa sanguigna.

Riteniamo inutile riportare qui i risultati ottenuti da uno di noi nello scorso anno colle iniezioni endovenose di ferro praticate in cani resi così sperimentalmente anemici. Quei risultati furono insuperabilmente superiori ai presenti e furono già oggetto di diverse comunicazioni.

Noi pertanto, in base alle considerazioni ed ai risultati sopra esposti, ci crediamo in diritto di venire alle seguenti conclusioni:

1° La teoria di Bunge è destituita di ogni fondamento.

2° Il ferro inorganico viene utilizzato benissimo dall'organismo. Nel campo pratico esso può dare risultati di gran lunga superiori ai risultati che si ottengono con qualunque altro preparato organico.

3° Gli effetti che si ottengono colla somministrazione del ferro inorganico sono tanto maggiori quanto è più diretta la via per la quale esso viene somministrato.

4° La via più diretta per la somministrazione del ferro inorganico è la via endovenosa.

5° I risultati che si ottengono colle iniezioni endovenose di ferro, sono rapidi e notevolissimi. Essi consistono prevalentemente in un marcato elevamento emoglobinico pressochè pari a quello che si potrebbe ottenere mediante la somministrazione di altrettanti alimenti che contenessero una quantità di ferro uguale a quella iniettata nelle vene.

6° La via gastro-intestinale per la somministrazione del ferro, è una delle meno dirette.

7° Il ferro, legato in organica combinazione sotto forma di alimento (ematogene di Bunge?) può venire quasi in totalità assorbito dal tubo digerente e quasi in totalità utilizzato per la formazione dell'emoglobina.

8° Poca e trascurabile differenza esiste negli effetti che si ottengono nel campo sperimentale colla somministrazione di preparati ferruginosi organici ed inorganici per la via del tubo gastro-intestinale.

9° Alcuni preparati organici hanno un'azione lenta, che si fa sentire però a distanza sulla massa sanguigna (ad esempio, la ferratina) in confronto ai preparati inorganici. Quindi si direbbe che questi ultimi vengono più rapidamente impiegati nella formazione dell'emoglobina.

10° Tutti i preparati ferruginosi, sia organici che inorganici somministrati per la via gastrica, agiscono — in linea generale — solo in relazione alla quantità di ferro che essi contengono.

Ne viene come corollario a questa legge generale che certi preparati organici, sia perchè contengono poco ferro o sia perchè di esso poco ne viene assorbito, sono da proscriversi nella pratica medica.

Parma, giugno 1900

BIBLIOGRAFIA.

1680. — Th. Willis. *Diatr. de febribus.* Leida, 1680. Citato da Gmelin.

1713. — Lemery e Geoffroy. *Mémoires de l'Acad. des Sciences*, 1713. Citato da Hans Meyer u. F. William 's « Ueber acute Eisenwirkung » Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XIII, Heft 1-2.

1746. — Menghini. *Bononiae scientiae et artis institutiones atque acad. Comm.* Citato da Meyer e William, 1746.

1753. — Radhes. *De ferro sanguinis.* Citato da Gmelin, 1753.

1758. — Wright. Phylosoph. Transac. Vol. 4, pag. 2, 1758. Citato da Gmelin., 1795 l. c.

1776. — Rouelle e Buquet. *Journal de Médecine*, 1776. Citato da Meyer e William.

1782. — Bloch. Citato da Gmelin, 1795.

1783. — Forcke. 1783, l. c.

1783. — Forcke. *Dissertatio de Martis transitu in sanguinem.* Jena, 1783.

1795. — Jo. Fried. Gmelin. «*Apparatus Medicaminum*, ecc., parte II. *Regnum Minerale*, Vol. I. Gottingae I. C. Dieterich, 1795, pag. 303.

1832. — Födisch. *Diss. de Morbosa Sanguinis temperatione imprimis in Chlorosi.* Citato da Meyer e William, 1832.

1820. — Tiedman e Gmelin. *Versuche über die Wege auf welchem Substanzen aus Magen und Darmkanal ins Blut gelangen.* Heidelberg, 1820, pag. 30.

1824. — Wöhler. *Uebergang von Materien in den Harn.* Tiedmann's Zeit. f. Phys., 1824.

1840. — Audral e Gavarret. *Sur les modifications de proportion de quelques principes du sang dans les maladies.* Ann. de Chim. et de Phys., t. 75, 1840.

1845. — Miahle. *Recherches chimiques thérap. et phys. sur les mercurieux et les ferrugineux.* Paris, 1845.

1846. — Menghini, l. c., 1846.

1847. — PLOUVIER. *Einfluss des NaCl auf die Blutconstitution.* Archiv f. phys. und path. Chem. u. Microscop., 1847.
1849. — VERDEIL. *Untersuchungen der Blutasche verschiedener Thiere.* Liebig 's Ann. der Chemie u. Pharm. Bd. LXIX, pag. 89, 1849.
1850. — MEYER. *De ratione qua ferro mutetur in corpore.* Dis. Dorpat., 1850.
1852. — BIDDER e SCHMIDT. *Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel,* 1852.
1853. — QUEVENNE. *Sur la médication ferrugineuse à propos de la protéine ferrée.* Gazz. med. de Paris, p. 711, 1853.
1854. — KLETZINSKI. *Ein Kritischen-Beitrag zur Chemiatriae des Eisens.* Zeit. f. kk. Ges. der Aertz. in Wien., 1854, Bd. II.
1851. — VIO. *Disquisitiones de remediis roborantibus.* Inaug. Diss. Dorpat, 1851.
1868. — WOROCHININ. *Ueber den Einfluss der NaCl und KCl auf die Assimilation und auf die Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus.* Zeit. f. kk. Ges. der Aertz. in Wien, XV, 1868.
1868. — QUINCKE. *Ueber das Verhalten des Eisensalze im Thierkörper.* Arch. für Anat. u. Phys. Jahrg. 1868.
1868. — BLACKE. Journal of Anatomy a. Phys., 1868. Citato da Quinke.
1872. — ROSENTHAL. *Ueber Glicerin als Losungmittel fur Subcutanstoffe.* Wien. med. Presse, n. 1, 1872.
1872. — BOUSSINGAULT. *Du fer contenu dans le sang et dans les aliments.* Ann. de Chemie et de Phys., serie 4ª, t. 27, 1872.
1873. — NASSE. *Ueber Eisengehalt der Milz.* Marburg, 1873.
1873. — FÖRSTER. *Versuche über die Bedeutung der Aschenbestandtheile in der Nahrung.* Zeit. f. Biol. Bd. IX, 1873.
1871-1880. — E. WOLFF. *Aschen Analyse.* Berlin, Wiegandt, Hempel e Parey, 1871-1880.
1874. — P. PICARD. *Du fer de l'organisme.* C. r. de l'Acad. de Scienc. 30 nov. 1874.
1874. — PAQUELIN et JOLY. *Expériences qui rendent compte des opinions émises sur la constitution du fer hématique.* C. r. de l'Acad. de Scienc., 1° giugno 1874.
1874. — E. WILD. *Ueber die Resorption und Secretion der Nahrungsbestandtheile in Verdauungskanale des Schafes.* Journ. f. Landwirts. Bd. XXII. Heft. 1, 1874.
1874. — DIETL und HEIDLER. *Zur Frage über die Resorption von Eisenverbindungen.* Prager. Merteljal, 1874.
1875. — RABOUTEAU. *De l'action du fer sur la nutrition.* Gaz. Méd. de Paris, n. 20, 1875.
1876. — HAYEM. *Note sur l'action du fer dans l'anémie.* C. r. de l'Académie des Sciences, 20 novembre 1876.
1877. — H. QUINCKE. *Ueber Siderosis, Eisenablagerung in einzelnen Organen des Thierkörpers.* Festschrift zur And. an. Alb. v. Haller. Bern, 1877.
1877. — SCHERPF. *Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus.* Wurburg, 1877.
1877. — QUINCKE. *Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie.* Deut. Arch. f. kl. Med., Bd. XX, 1877.
1878. — G. CUTTER e P. BRADFORD. The Americ an Journal of med. Sciences, 1878. Revue des Sciences méd., vol. XII.
1878. — KÖLLICHER e MÜLLER, citati da HAMBURGER, 1878, l. c.
1878. — DIETL. 1875. Citato da HAMBURGER, l. c.
1876. — HAYEM e REGNAULD. *Étude chimique sur le ferrocyanure de potassium.* Bull. gén. de Thérap., t. 94, 1876.
1878. — ROSENTHAL. *Untersuchungen und Beobachtungen über neuere Arzneimittel.* Wien. Med. Presse, n. 45, 1878.
1878. — HAMBURGER. *Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens.* Zeit. f. phys. Chem., 1878.
1878. — SIPSKI. *Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus dem Thierischen Organismus.* Arb. aus der Pharm. Instit. zu Dorpat. Bd. IX, H. 1, 1878.

1878. — H. QUINCKE. *Zur Physiologie und Pathologie des Blutes.* Deut Arch. f. kl. Med. Bd. XXXIII, Hft. 1, 1878.
1879. — JOLY. *Sur le mode de combinaison du fer dans l'hémoglobine.* C. r. de l'Académie des Sciences, 19 maggio 1879.
1879. — PICK. *Ueber Ernährungsmittel subcutanen Injectionen.* Deut. med. Woch., n. 3, 1879.
1879. — I. MÜNK. *Ueber den Einfluss der Alcools und des Eisens auf den Eiweisszerfall.* Verhand. der phys. Gesell. zu Berlin, n. 6, 1879.
1879. — BERANGER, FÉRAUD e PORTE. *Étude sur l'empoisonnement par le perchlorure de fer.* Ann. d'Hyg. publ. et de méd. lég., aprile-giugno 1879.
1879. — HAYEM. *Action de l'oxigène dans l'anémie.* Gazz. méd. de Paris, n. 28, 1879.
1880. — BAXTEL e WILKOK. *A contribution the clinical haemometry.* Lancet, marzo, 1880.
1880-81. — CERVELLO. *Sull'azione fisiologica dei cloruri di ferro.* Archivio per le scienze mediche, 1880-81, pag. 353.
1881. — FOÀ. *Iniezioni di sali di ferro nella cavità peritoneale degli animali e dell'uomo.* Giorn. della R. Accad. med. di Torino, giugno 1881.
1881. — NEUSS. *Ueber die Benützung von Eisenpräparaten zur subcutanen Iniectionen.* Zeit. f. kl. Med. Bd. III, Heft 1, 1881.
1881. — CERVELLO. *Studi sperimentali sui cloruri di ferro.* Riv. clin. di Bologna, gennaio 1881.
1881. — LEWIN. *Die Nebenwirkungen der Arzneimittel.* Berlin, 1881.
1881. — WOOLDRIDGE. *Zur Chemie der Blutkörperchen.* Arch. f. Chem. u. Phys., pag. 389, 1881.
1881. — STAHEL. *Der Eisengehalt im Leber und Milz nach verschiedenen Krankheiten.* Arch. f. pat. Anat. u. Phys. Bd. LXXXV, p. 26, 1881.
1881. — ZALESKI. *Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens bei Thiere.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIII, 1881.
1882. — G. PETERS. *Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten.* Deut. Arch. f. kl. Med. Bd. XXIII, Heft 1-2, p. 182, 1882.
1882. — G. TIZZONI. *Expériences et recherches sur la fonction hémopoïétique et sur la réproduction de la rate.* Archiv. ital. de Biol., fasc. 1, 1882.
1882. — LUTON. *Le fer et la méthode hypodermique.* Paris, 1882.
1882. — HÖSSLIN. *Ueber Ernährungsstorungen in Folge Eisenmangels in der Nahrung.* Zeit. f. Biol. B. XVIII, 1882.
1883. — GLÄEWECKE. *Ueber subkutanen Eiseninjectionen.* Archiv f. exp. Path. und Pharm., Bd. XVII, Heft 6, p. 467, 1883.
1883. — H. QUINCKE. *Zur Physiologie und Pathologie des Blutes.* Bd. XXXIII. Heft 1, p. 22, 1883.
1883. — KOBERT. *Ueber die Resorption und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans und des Eisens.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XVI, 1883.
1883. — LAACHE. *L'anémie.* Cristiania, 1883.
1883. — WILCOCKS. *On some points in the pathology of anaemia and on the action of the iron and arsenic.* The practitioner, 1883.
1883. — FUBINI e LA SETA. *Influenza del citrato di ferro sulla quantità giornaliera di urea emessa dall'uomo colle urine.* Giornale della R. Accad. di Med. di Torino, volume XXXI, 1883.
1884. — VACHETTA. *Ricerche chimiche e sperimentali sull'albuminato di ferro.* Annali Universali di Medicina. Gennaio 1884.
1884. — ROSENTHAL. *Untersuchungen u. Beobacht. über die Arzneimittel.* Wien. med. Presse, n. 3, 1884.
1884. — GAUTHIER. *Studi sperimentali e clinici sul ferro per iniezioni ipodermiche.* La Medicina contemporanea, n. 9, 1884.
1884. — KOBERT u. CAHN. *Mangans im Organismus.* Arch. f. exp. Path. u. Phys. Bd. XVIII, 1884.

1884. — C. BUNGE. *Ueber die Assimilation des Eisens.* Zeit. f. phys. Chemie, vol. 9, pagina 49, 1884.

1885. — NASSE. *Ueber Subcutanen Eisenanwendung in Psychosen.* Allg. Zeit. für Psych. Bd. XIV, 1885.

1885. — CHIARA. *L'amministrazione ipodermica del ferro nella cura dell'anemia.* Annali d'ostetricia, 1885.

1885. — BARTHE. *La médication ferrugineuse hypoder.* Paris, 1885.

1885. — DEBIENE et LINOSSIER. *A propos de la médication ferrugineuse.* Société de Biol., 11 gennaio 1885.

1885. — EHRLICH. *Zur Pathologie und Physiologie der Blutscheiben.* Charité Annalen, 10 Jahrg. 1885.

1885. — LANDEMBAK. *Ueber die phys. u. therap. Werth. des anorganischen Eisens.* Centr. f. kl. Med., n. 3, 1892.

1886. — HIRSCHFELD. *Contribution à l'étude des ferrugineux en injections hypodermiques.* Bull. de Therap., 30 juillet 1886.

1886. — S. ZALESKI. *Studien über die Leber.* I. *Eisengehalt der Leber.* Zeit. für phys. Chemie, Bd. X, Heft 4, p. 453, 1886.

1887. — S. ZALESKI. *Das Eisen der Organe bei Morbus Maculosus Werlofii.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. XXIII, Heft 1-2, 1887.

1887. — O. BASEIM. *Ueber den Eisengehalt der Galle bei Polycholie.* Arch. für exp. Path. u. Pharm., Bd. XXIII, Heft 1-2, 1887.

1887. — Citato da ALBERTONI nell'art. *Ferro,* Suppl. ann. all'Encicl. Chim. 1887, p. 464.

1887. — ZALESKI. *Das Eisen und das Hämoglobin blutfreien Muskel.* Centralblatt f. med. Wiss., n. 5, 1887.

1887. — JACOBY C. *Ueber Eisenausscheidung,* etc., Inaugural Diss. Strassburg, 1887.

1887. — ZALESKI. *Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens bei Thieren,* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIII, Heft 5-6, 1887.

1887. — LOSIO. *Le iniezioni ipodermiche di sali di ferro.* Riv. clin. V, XXVI, 1887.

1887. — ZIEMSSEN. *Ueber die Wirkung des Eisens bei Chlorose.* Therap. Monatsh., n. 10, 1887.

1887. — WALTER. *Zur Frage des Assimilation des Eisenspräparaten durch gesunde Menschen.* Wratsch., n. 46, 1887, citato da Hall.

1887. — DUCLOS. *De l'origine intestinal de la chlorose.* Revue gén. de Chir. et de Thérap., 27 ottobre 1887.

1889. — BUNGE. Lehrb. des phys. u. path. Chemie, p. 85, 1889.

1889. — KEMMERICH. *Untersuchungen über die physiologischen Wirkung der Fleischbruche.* Pflüger Arch. II, 1889.

1889. — LAPIQUE. *Le dosage du fer.* C. r. de la Soc. de Biol., 1889.

1889. — ZALESKI. *Die Vereinfachung von macro-und microchemischen Fe-Reactionem.* Zeit. f. phys. Chemie. Bd. XIII, Heft 5, p. 398, 1889.

1890. — I. NOVI. *Il ferro nella bile.* Annali di Chimica e di Farmacologia, 1890.

1890. — SCHREINER. *Verbreitung und Bedeutung des Eisens in animalischen Organismus.* Arch. f. Anat. u. Phys., p. 173, 1890.

1890. — HOSSLIN. *Ueber Haematose und Eisenausscheidung bei Chlorose.* Münch. med. Woch., n. 17, 1890.

1890. — COPPOLA. *Sul valore fisiologico e terapeutico del ferro inorganico.* Atti della R. Accad. dei Lincei, vol. VI, sen. 1, 1890.

1890. — P. CASTELLINO. *Sul valore terapeutico dell'emoglobina.* Rivista Clinica, n. 21, 1890.

1890. — F. COPPOLA. *Sul valore fisiologico e terapeutico del ferro inorganico.* Lo Sperimentale, marzo 1890.

1890. — GRÄBER. *Zur klinischen Diagnostik der Blutkrankheiten.* Hämatologischen Studien, Leipzig, 1890.

1891. — BUCHHEIM e MEYER, citati da GOTTLIEB. 1891, l. c.

1891. — DASTRE. *Elimination du fer par la bile.* Archiv. de Phys. Gennaio, 1891.

1891. — R. GOTTLIEB. *Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens.* Zeit. für phys. Chemie Bd. XV, Heft 5, 1891.
1891. — GOTTLIEB. Zeitschr. f. Phys. Chem. V, 15, 1891.
1891. — R. ODDI. D. LO MONACO. *Sul valore fisiologico e terapeutico del ferro inorganico.* Lo Sperimentale, luglio 1891.
1891. — RETHERS. *Beiträge zur Path. der Chlorose.* Inaug. Diss. Berlin, 1891.
1891. — JACOBY. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., vol. XXVIII, p. 256, 1891.
1891. — BUSCH. *Ueb. die Resorbirbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen, in Kobert's Arbeiten,* etc. Heft VII, 85, 1891.
1891. — SOCIN. *In welcher Form wird das Eisen resorbirt?* Zeitsch. f. phys. Chem., XV, 93, 1891.
1891. — KOBERT. Arb. aus dem pharm. Institut. in Dorpat. Heft VII, 124, 1891.
1891. — P. FOÀ. Lo Sperimentale, 1891, p. 561.
1891. — Confronta i lavori di MARZAGALLI. *La terapia moderna.* Feltre, P. Gastaldi, editore, 1891 e H. NOTHNAGEL e M. ROSSBACH. *Elementi di materia medica e terapia.*
1892. — BUNGE. *Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens in dem Organismus des Säuglings.* Zeit. f. phys. Chemie, Bd. XVI, Heft 3, 1892.
1892. — B. BERRY. *Zur Frage der Fe Resorption.* Inaug. Diss., Zürich, 1892.
1892. — ODDI e MONACO. *Ueber die phys. u. therap. Werth. des anorganischen Eisens.* Centr. f. Kl. Med., n. 3, 1892.
1892. — WHIT. *Observation on the treatement of the chlorosis by hydrochloric acid.* Guy's Ospital Report, 1892.
1891. — A. KUNKEL, *Zur Frage des Eisensresorption.* Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 4. Heft. 1, 1891.
1891. — BUSCH. *Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischen Eisenverbindungen.* Arb. aus der Pharm. Inst. zu Dorpat. Bd. VII, 1891.
1891. — MARFORI. *Ueber die kunstliche Darstellung einer resorbirbaren Eisensalbuminverbindung.* Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXIX, 1891.
1892. — FRITZ VOIT. *Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Darmkanal.* Zeit. f. Biol. Bd. XXIX, 1892.
1892. — BIRCH-HIRSCHFELD. *Ueber schwere Anämischen Zustände.* XI Congresso di Medicina Interna Tedesca. Centralbl. f. kl. Med., n. 25, 1892.
1893. — C. CANTÙ. *Le funzioni digerenti nella clorosi,* 1893.
1893. — SAMOILOFF. Arb. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. V, IX, 1893, p. 12.
1893. — LIPSKI. Arbeit. d. Pharm. Inst. zu Dorpat. V, IX, 1893, p. 62.
1893. — BUNGE. *Ueber die Aufnahme des Eisens in Organismus des Säuglings.* Zeit. f. phys. Chemie. Bd. XVII, Heft 1, 1893.
1893. — DARI. *Le iniezioni ipodermiche dei preparati di ferro nella cloroanemia.* Riforma Medica, n. 29, 31 luglio 1893.
1893. — LIPSKI. *Ueber die Ablagerung und Ausscheidung des Eisens aus den thierischen Organismus.* Arb. aus der Pharm. Instit. zu Dorpat. Bd. IX, 1893.
1893. — SAMOILOFF. *Beiträge zur Kenntniss des Verhalten des Eisens im thierischen Organismus.* Arb. aus der Pharm. Bd. XXIII, 1893.
1893. — SOCIN. *In welchen Form wird das Eisen resorbirt.* Zeit. f. ph. Chem. Bd. XV, 1893.
1894. — W. S. HALL. *Ueber die Resorption des Carniferrins.* Arch. f. Phys. (Duboys-Reymond) p. 454, 1894.
1894. — SCHULTZE. *La colorimétrie du fer.* Rep. de Farm., n. 8, 1894.
1894. — MACALLREM. *On the absorption of iron in the animal body.* The Journal of Phys., vol. XVI, p. 268, 1894.
1894. — FRASER. *Bone Marrow in the treatement of pernicious anaemia.* British med. Journ., 1894.
1894. — P. MARFORI. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXIX, 212.
1894. — P. MARFORI. *Sulla ferratina.* Annali di Chimica e di Farmacologia, gennaio 1894.

1894. — A. Conti e F. Vitali. *Sui processi putrefattivi intestinali della clorosi.* Annali di Chimica e Farmacologia, giugno 1894.

1894. — A. Jaquet e Kundig. *Sull'azione della ferratina nel trattamento dell'anemia.* Supplemento alla Correspondenzblatt für Schweizer. Aerzte 1894, n. 11, vol. I, giugno.

1895. — Biernacki. *Blutbeschaffenheit bei anämischen Zustände.* Zeit. f. kl. Med. Bd. XXIV, Heft 5-6, 1895.

1895. — Battistini. *Ricerche sui caratteri della ferratina commerciale.* Giornale dell'Accademia Medica di Torino, 1895.

1895. — A. Stühlen. *Ueber Eisengehalt verschiedener Organe bei anämischen Zustände.* Deut. Arch. f. kl. Med. Bd. XLV, Heft 2-3, 1895, p. 248.

1895. — H. Quincke. *Ueber directe Fe-Reaction in thierischen Geweben.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII, Heft 2-3, 1895.

1895. — Stikman. *A summary of 63 cases of chlorosis.* Edin. med. Jour., novembre 1895.

1895. — Albertoni. *Contributo alla conoscenza dello scorbuto.* Il Policlinico, n. 4, 1895.

1895. — Cloetta. *Ueber die Resorption des Eisens in Form von Hämatin und Haemoglobin in Magen und Darmkanal.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVIII, 1895.

1895. — Kunkel. *Blutbildung aus anorganische Fe.* Pflüger Arch. Bd. XLI, 1895.

1895. — De Filippi. *Sulla ferratina Marfori-Schmiedeberg.* R. Accadem. di Medicina di Torino, 3 maggio 1895.

1895. — A. Riva. *Ricerche sperimentali ed osservazioni cliniche sul valore fisiologico e terapeutico delle iniezioni endovenose di arseniato di soda e di citrato di ferro ammoniacale in alcune forme di anemia.* Gazzetta Medica di Torino, n. 37, 1895.

1895. — Colasanti e Jacoangeli. *Sul valore nutritivo e terapeutico del sangue.* Comunicazione all'Accademia medica di Roma, 1895.

1895. — Schmideberg. Arch. für exper. Path. u. Pharm. B. XXXIII, S. 101.

1895. — P. Marfori. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXIV, 212.

1895. — Battistini. Rimedi nuovi, vol. II, Torino, Unione tipografica editrice, 1895.

1895. — C. Coggi. *La ferratina nella cura dell'anemia primaria.* Gazz. Med. Cremonese, 1895.

1895. — H. W. F. C. Woltering. *Ueber die Resorption von Eisensalzen im Digestionstractus. Over de resorptie van szerrouten in het spijsverteringskannal.* Inaug. Diss. Utrecht, 1895, and Zeitschr. f. physiol. Chemie, 21, 186, 233.

1895. — Semaine Médicale, 1895.

1896. — W. S. Hall. *Ueber das Verhalten des Eisens im thierischen Organismus.* Arch. f. An. u. Phys., p. 49, 1896.

1896. — H. Hochhaus und H. Quincke. *Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal.* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXVII, Heft 2-3, 1896.

1896. — S. Riva-Rocci. *Le iniezioni di sali di ferro nella cura delle anemie.* Il Policlinico, 1896, nn. 8-10.

1896. — A. Muggia. *Sulla quantità di ferro contenuta nei visceri dei bambini studiata in rapporto alla questione della durata dell'allattamento.* Giornale dell'Accad. di Med. di Torino, p. 447, 1896.

1896. — A. Stockmann. *Remarks of iron in the liver and spleen in various diseases affecting the blood.* British med. Journ., 2 maggio 1896.

1896. — Hall. *Einige Bemerkungen über die Herstellung eines künstliches Futters.* Arch. f. An. u. Phys. (Phys. Abth.), 1896, p. 142.

1896. — Cervello. *Sull'assorbimento del ferro medicinale e sue trasformazioni chimiche nel tubo digerente.* Arch. di farm. e terap. vol. IV, 1896.

1896. — Battistini. *Ricerche sull'assorbimento del ferro somministrato sotto forma di ferratina.* Giorn. Accad. Med. di Torino, vol. II, 1896.

1896. — Gaule. *Ueber den Modus der Resorption des Eisens.* Deut. med. Woch., n. 19, 1896

1896. — Ventrini. *I sali di ferro e la resistenza dei globuli rossi nella clorosi.* Gazzetta Medica di Torino, n. 52, 1896.

1896. — M. NENCKI. *Ueber die Biologischen Beziehungen des Blatt. und Blutfarbstoffes.* Liebig's Annalen, 278, 1896.

1896. — BATTISTINI. *Le ricerche sull'assorbimento del ferro somministrato sotto forma di ferratina,* Gior. di R. Acc. di Medicina, Torino, 1896.

1896. — CONSIGLI. *Ricerche sperimentali sul valore fisiologico e terapeutico delle iniezioni di arseniato di soda e di citrato di ferro ammon. in alcune forme di anemia primaria.* Morgagni, 1896.

1897. — BECCARI. *Le fer dans l'inanition.* Arch. ital. de Biol. Vol. XXVIII, 1897.

1897. — L. LAPIQUE. *Expériences démonstrantes que le foie détruit l'hémoglobine et en garde le fer.* C. r. de l'Acad. des Scienc. 10 maggio 1899.

1897. — DASTRE FLORESCO. *Fonction martiale du foie chez tous les animaux en général.* Arch. de Phys., p. 176, 1897.

1897. — G. GUILLEMONAT. *Teneur en fer du foie et de la rate chez le phoetus humain.* C. r. de la Soc. de Biol., 9 gennaio 1897.

1897. — P. MARFORI. *Sur les caractéres chimiques de la ferratine.* Arch. it. de Biol. Bd. XXVII, pag. 272, 1897.

1897. — FORNACA e MICHELI. *Sulle iniezioni endovenose di ferro a scopo curativo.* Giorn. della R. Accad. medica di Torino, Serie IV, vol. III, 1897.

1897. — F. APORTI. *Sulle iniezioni endovenose di citrato di ferro e di arseniato di soda nella cura delle anemie primitive.* Sett. med. 23-30 ottobre 1897.

1897. — KUNKEL. *Zur Frage des Eisenresorption.* Berl. kl. Woch. 6 sett. 1897.

1897. — GELLHORN. *Zur Frage der Eisenstherapie.* Therap. Monatsh., maggio 1897.

1897. — GAULE. *Resorption von Eisen und Synthese von Hämoglobin.* Zeit. f. Biol. Bd. 17, 1897.

1897. — EGER. *Ueber die Regeneration des Blutes und seiner Componente nach Blutverlusten und die Einwirkung des Eisens auf diese Processe.* Zeit. f. klin. Med. Bd. XXXIII, 1897.

1897. — S. PACILIO. *Sul meccanesimo di azione delle iniezioni dei sali di ferro sulla cura degli stati anemici.* Gazz. Med. di Torino, n. 33, 1897.

1897. — STOKMAN. The Therap. Gaz., 1893, pag. 475.

1897. — GUILLEMONAT et LEPIQUE. *Dosage de Fer dans les tissus que l'on ne peut débarrasser de leur sang.* Comp. Rend. Soc. de Biol., 1897.

1897. — ADOLF JOLLES. *Ferrimeter. Apparat zur quantitativen Bestimmung des Bluteisens für klinische Zweke.* Deutsche Med. Woch., 1897, n. 10.

1897. — BRACCO senior. *Sulle iniezioni di Fe e As. nei casi di anemia.* Bollettino del Policlinico generale di Torino, 1897, n. 10 e 20.

1897. — ENGE. Zeitschr. f. klin. Med., 1897.

1897. — EMIL-HAUSERMANN. *Die Assimilation des Eisens.* Zeitsch. f. Phys. Chemie, 1897.

1897. — M. CLOETTA. *Ueber die Resorption von Eisen im Darm und seine Beziehung zur Blutbildung.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1897. Leub. von Schmiedeberg.

1887. — TIGERSTEDT. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen.* Berlin, 1897, p. 288.

1898. — DASTRE. *Elimination du fer par la bile.* Arch. de Phys. p. 136, 1898.

1898. — P. ILARI. *Ueber Eisensresorption im Magen und Duodenum.* Arch. f. Verdauungskrank. Bd. IV, Heft 2, 1898.

1898. — F. WERNER. *Therapeutische Versuche über Eisensomatose bei Chlorose.* Wien. med. Presse, n. 50, 1898.

1898. — MARCHESINI. *Contributo allo studio dell'azione dei sali di ferro, di arsenico, di ioduro di potassio e dell'emoglobina fresca sul sangue.* La Clinica medica italiana, n. 12, 1898.

1898. — PERAZZOLI. *Sulle modificazioni della crasi sanguigna prodotte dalle iniezioni di sali di ferro e di preparati arsenicali nell'anemia.* Gazz. Med. di Torino, n. 37, 1898.

1898. — Citato da LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Vol. I, pag. 41. Milano, Società Editrice Libraria, 1898.

1898. — Aporti. *Emoglobinogenesi e Citogenesi.* Atti del IX Congresso di Medicina interna, Torino, ottobre 1898.

1898. — A. Riva. *Ancora sull'azione del ferro e dell'arsenico nella Clorosi.* Clinica medica Italiana, 1898.

1898. — A. Riva. *Sulla capacità emoglobinica dei globuli rossi nella Clorosi.* Atti del IX Congresso di medicina interna, Torino, ottobre 1898.

1899. — A. Jolles. *Ueber die Bedeutung der Eisenbestimmung im Blute.* Wiener med. Doct. Collegium Wiss. Vers., 6 marzo 1899.

1899. — L. Ugonneug. *La composition minérale de l'enfant nouveau-né et la loi de Bunge.* C. r. de la Soc. de Biol., 17 giugno 1899.

1899. — Schwirski. *Ueber die Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darmkanale der Menschweichen.* Archiv f. Phys.

1898. — R. Schmaltz. *Patologia del sangue.* Torino, Unione tipografico-editrice, 1898 (Pflüger) Bd. LXXIV, Heft 9-10, 1899.

1899. — Tedeschi. *Il ferro nel fegato e nella milza dei conigli e delle cavie.* La Clinica moderna, n. 9, 1899.

1899. — Terrile. *Iniezioni sottocutanee di preparati di ferro.* Com. al IV Congresso reg. Ligure, Milano, Fossati, 1899.

1899. — Hoffman. *Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung.* Münch. med. Woch., n. 29, 1899.

1899. — Tedeschi. *Le variazioni del ferro negli organi degli animali Splenectomizzati.* La Clinica moderna, n. 9, 1899.

1899. — A. Riva. *Sulla capacità emoglobinica dei globuli rossi.* La Clinica medica Italiana, n. 5, 1899.

1899. — Schauman e Willebrand. *Einige Bemerkungen über Blutregeneration bei Chlorose.* Berl. kl. Woch., n. 1-3, 1899.

1899. — Aporti. *L'isotonia del sangue nella clorosi prima e dopo la cura ferruginosa.* Id.

1899. — G. Gola. *Sul comportamento di alcuni composti di ferro nella digestione artificiale.* Gazzetta medica di Torino, n. 26, anno L, 29 giugno 1899.

1899. — Scipione, Riva-Rocci. *Il ferro.* Torino, tip. Roux-Frassati, 1899.

1899. — Marfori. *Sulla ferratina.* Gazzetta medica degli ospedali e delle cliniche, n. 73, 18 giugno.

1899. — Fornaca e Micheli. *Ricerche cliniche sulle iniezioni endovenose di ferro.* Gazzetta medica di Torino, nn. 44, 46, 47.

1900. — Riva. *A proposito delle iniezioni endovenose di ferro.* Atti dell'Associazione medica di Parma, n. 2.

1900. — D. Riva. *A proposito dei globuli rossi colorabili col bleu di metilene.* Atti della Associazione medica di Parma, n. 5.

1900. — Poggi. *Il ferro ha solo una azione emoglobinogenetica e non citogenetica?* Rivista critica di clinica medica, n. 9.

1900. — Poggi. *Sulle iniezioni endovenose di ferro e di arsenico nella Clorosi.* Archivio italiano di medicina interna. Vol. II, fasc. 3-6.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(52)

Anno IX. Roma, novembre 1902 Vol. IX-M. (fasc. 12).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Pisa

diretto dal Prof. A. MAFFUCCI

Le intossicazioni batteriche e la degenerazione grassa degli organi

Ricerche anatomo-patologiche e sperimentali

per il Dott. O. TORRI.

Frequentemente al tavolo anatomico si trova la degenerazione grassa degli organi, e sopratutto del fegato, nelle infezioni e in molti avvelenamenti, come per esempio negli avvelenamenti da fosforo, da arsenico, cloroformio, ecc. La frequenza colla quale si trova al tavolo anatomico la degenerazione grassa degli organi, ha spinto sopratutto i fisiologi a studiare da quali sostanze può provenire il grasso nell'organismo, sia in condizioni fisiologiche, sia in condizioni patologiche.

Il grasso dell'organismo può provenire oltre che da quello ingerito cogli alimenti, anche dagli idrati di carbonio e dall'albumina. I primi a sostenere che il grasso dell'organismo può provenire da quello ingerito cogli alimenti furono Dumas e Bousingault. A questa teoria si opposero Magendie, Letellier, Gautier ed altri. Però dagli studi di Lebedeff, Hoffmann, Lindemann, Studiati e Daddi risulta evidentemente che il grasso

degli alimenti passa inalterato nel sangue e da questo poi nei tessuti ed in special modo in quello adiposo.

Il grasso dell'organismo può provenire anche dagli idrati di carbonio come risulta dagli studi di Gundlach, Dumas e Milne-Edwards, Lacaze-Duthiers e Riche, Persoz, Schultze, Meissl e Strohmer, Sanson, Liebig, Lawes e Gilbert, Soxhlet, Munck, Rubner, Hanriot, ecc. Secondo Hanriot anzi gli idrati di carbonio si scinderebbero in acido carbonico ed in un'altra parte povera di ossigeno che dà origine al grasso. Se ora non esiste alcun dubbio sull'origine del grasso dagl'idrati di carbonio e da quello ingerito cogli alimenti, vi è stata però grande discussione se il grasso può avere origine dall'albumina. Voit e Pettenkoffer furono i primi ad ammettere che il grasso può provenire anche dal disfacimento della molecola albuminosa in una parte che dà urea ed in un'altra che dà origine al grasso. Ciò però fu negato da molti e specialmente da Pflüger. Però ulteriori ricerche dimostrarono esser giusta l'asserzione di Voit e Pettenkoffer. Infatti è stato dimostrato che anche fuori dell'organismo si può avere la formazione del grasso dall'albumina. Recklinghausen e Zahn osservarono la formazione di grasso nei corpuscoli bianchi del sangue conservato al di fuori dell'organismo. Hanser ha trovato lo stesso in pezzetti di rene e fegato conservati asetticamente; e Weutscher ha trovato una fortissima metamorfosi grassa in pezzetti di pelle umana. Che nell'organismo si possa avere la formazione del grasso dalle sostanze albuminoidi è stato dimostrato dagli studi di Boussingault, Hoppe, Kemmerich, Subbotin, Hoffmann, Leo, Carbone, Bauer, Gautier, Stolnikoff, Lindemann ed altri. Anzi Carbone ammette che nei primi stadii della degenerazione grassa da fosforo si abbia formazione di lecitina e che la lecitina costituisca uno dei termini del processo che conduce alla produzione del grasso dalle sostanze albuminoidi. Le cause che producono la degenerazione grassa degli organi sono da ricercarsi in molti veleni come il fosforo, il cloroformio, l'arsenico, ecc., e nei veleni batterici. La degenerazione grassa dipenderebbe, secondo Fraenckel ed altri, dal fatto che per la notevole diminuzione dell'afflusso di ossigeno ai vari tessuti si ha aumento della decomposizione degli albuminoidi. Così nell'avvelenamento da fosforo si ha diminuzione dell'assunzione di ossigeno e aumento della decomposizione degli albuminoidi come risulta dalle ricerche di Bauer e di Storch (1).

Ponfick studiando le alterazioni dei tessuti e specialmente del miocardio negli anemici conchiuse che la degenerazione grassa del miocardio

---

Già ero giunto al termine delle mie ricerche sulla degenerazione grassa, quando è comparsa sul n. 31 della sezione pratica del *Policlinico*, anno 1902, una nota preliminare del dott. CAVAZZA *Sulla dottrina della degenerazione grassa*. Il Cavazza sperimentando sugli

negli anemici fosse in intimo rapporto coll'anemia. Perl e Weiss negli animali vennero alle stesse conclusioni di Ponfick. Sanquirico invece salassando degli animali non riuscì nè a produrre la degenerazione grassa del miocardio, nè marasma; trovò invece un aumento considerevole nel peso del corpo degli animali e ne concluse che il marasma e la degenerazione grassa del miocardio negli anemici devono trarre la loro origine da tutt'altro che dalla semplice anemia.

Péron facendo delle iniezioni intravenose di una cultura virulenta di bacilli della tubercolosi potè avere nel cane la steatosi totale del fegato e trovò che il veleno steatosante elaborato dai bacilli della tubercolosi vien distrutto colla ebollizione. Quindi secondo questo ricercatore il veleno steatosante non può esistere nella tubercolina di Koch preparata a caldo.

Romberg e Schamschin hanno trovato la degenerazione grassa del miocardio negli individui morti per difterite. Niemeyer, Jaccoud, Hérard, De-Renzi ed altri hanno riscontrato la degenerazione grassa del miocardio nei morti per tubercolosi. De-Semo invece in 21 cuori di tubercolotici da lui studiati non ha mai trovato la degenerazione grassa.

Sata, servendosi del Sudan III come mezzo di colorazione del grasso, trovò che nella formazione del tubercolo al primo stadio della caseificazione non si trova grasso, che soltanto nella caseificazione si trovano dei gruppi di granuli di grasso, i quali rappresentano cellule che hanno subìto la degenerazione grassa. Inoltre ha riscontrato che col tempo si manifestano dei granuli di grasso alla periferia della sostanza caseificata. Questi granuli di grasso sono generalmente contenuti nelle cellule fusiformi del connettivo del tubercolo. Col progredire del tubercolo questi granuli di grasso al confine della sostanza caseificata si moltiplicano e formano poi una specie di capsula grassosa. Nelle cellule giganti tubercolose Sata generalmente non ha riscontrato grasso; esse però qualche volta possono contenere delle gocciole piuttosto grosse di grasso. Sata infine avrebbe notato che il tessuto connettivo in degenerazione ialina può contenere abbondante grasso, e che spessissimo le cellule endoteliali dei vasi sanguigni, nei luoghi ove esiste un processo infiammatorio, contengono numerose goccioline di grasso; così ha potuto osser-

---

animali ha concluso che nello avvelenamento da Ph, da As, ecc., il grasso degli organi degenerati proviene dal grasso preesistente nell'organismo, e che anche il grasso del latte proviene o dal grasso degli alimenti stessi o dagli idrati di C, e che durante il digiuno o con una alimentazione puramente albuminoidea il grasso del latte proviene dai comuni depositi del corpo. Infine Cavazza avendo dimostrato, con esperienze, inesatte le osservazioni di Bauer, il quale ammette che nell'avvelenamento da fosforo il grasso degli organi degenerati si forma dall'albumina degli elementi cellulari, e risultando dalle sue esperienze che nella degenerazione grassa il grasso è di origine infiltrativa ha dovuto concludere che abbisognano altri dati per potere ammettere la trasformazione dell'albumina in grasso.

vare la degenerazione grassa dell'endotelio dei vasi sanguigni del polmone preso dal processo tubercolare.

Io mi sono proposto di studiare in quali infezioni si ha più specialmente la degenerazione grassa degli organi, se gli organi sono presi ugualmente dalla degenerazione grassa in una infezione, come si distribuisce il grasso negli organi con degenerazione grassa, ed infine se la degenerazione grassa degli organi dipende dall'azione delle tossine sul protoplasma cellulare. Perciò ho fatto delle ricerche anatomo-patologiche sugli organi dei casi clinici occorsi al tavolo anatomico ed ho cercato poi di produrre la degenerazione grassa degli animali iniettando loro sotto la cute o tossine o colture di microrganismi.

Ricerche anatomo-patologiche sugli organi di individui morti per infezioni.

Tecnica. — I pezzi, il più possibilmente piccoli, venivano messi in liquido di Flemming da sei a otto giorni. Quindi li lavavo abbondantemente con acqua per modo che fosse portato via tutto il liquido di Flemming, perchè se nei tessuti rimane del liquido di Flemming, quando i pezzi vengono passati in alcool, può aversi la precipitazione dell'acido osmico e cadere in errore poi all'osservazione al microscopio. Dopo l'abbondante lavaggio in acqua i pezzi venivano passati per 6 o 7 giorni in alcool comune, poi per 24 ore in alcool assoluto e di qui infine passati nella celloidina. Non ho mai montato i pezzi in paraffina, perchè lo xilolo, la trementina, il cloroformio, ecc., sono sostanze capaci di sciogliere il grasso anche quando è fissato dall'acido osmico. Le sezioni venivano colorate colla safranina: dalla safranina passate in alcool comune, poi nell'alcool assoluto e infine chiarificate con olio di garofani o con olio di origano, con questo però molto di rado. L'olio di garofani però ha la proprietà di sciogliere la celloidina, però potevo montare benissimo le sezioni.

Messe le fettoline sul vetrino coprioggetti mettevo una goccia di balsamo non contenente xilolo sul vetrino portaoggetti e così montavo i preparati. Per potermi servire del balsamo non contenente xilolo lo mettevo a scaldare leggermente alla lampada, e cosi il balsamo diventa meno denso e ce ne possiamo servire benissimo. Bisogna però tener presente che esso si raffredda rapidamente.

Gli organi da me studiati sono stati sempre il fegato, il rene ed il cuore, essendo gli organi su cui viene spesso richiamata l'attenzione del medico, avendo essi un'alta importanza per la loro funzione, i primi due

come organi eliminatori di molti veleni circolanti nel sangue, il terzo come centro della circolazione.

Difterite. — Ho studiato gli organi di sei bambini morti per difterite ed all'esame microscopico si notano i seguenti fatti:

Fegato. — Il fegato è l'organo che più di ogni altro ci presenta i fatti di una avanzata degenerazione grassa: ed il grasso non solo non è disposto uniformemente, ma anche tutte le cellule epatiche non ci presentano lo stesso stadio di degenerazione grassa. Infatti in tutti i casi, non uno eccettuato, la degenerazione grassa è più manifesta alla periferia degli acini ed alla venula centrale dell'acino epatico: però la degenerazione è sempre più intensa nelle cellule della periferia dell'acino che in quelle intorno alla venula centrale. Le cellule epatiche che si trovano tra la periferia degli acini e la venula centrale sono quelle che o sono sane, oppure, anche se ci si presentano degenerate, la degenerazione grassa di esse è sempre assai minore di quella che si ha nelle cellule situate o al centro o alla periferia degli acini. Inoltre il grasso nelle cellule epatiche non ci si presenta ugualmente distribuito: o le cellule sono completamente degenerate in grasso e queste, nei casi in cui si osservano, si trovano situate alla periferia degli acini e non mai o di rado verso la venula centrale; oppure le cellule epatiche ci presentano il loro protoplasma pieno di goccie piuttosto grosse di grasso (ed in questi casi se le gocciole sono abbondanti riempiono tutto il protoplasma della cellula e nascondono il nucleo e se sono scarse sono situate a preferenza alla periferia della cellula); oppure le cellule ci si presentano infiltrate di fini gocciole di grasso ed in questi casi le fini gocciole del grasso sono distribuite uniformemente in tutta la cellula epatica.

Dei 6 casi da me studiati nel fegato di un bambino di 9 anni si nota un grado così avanzato di degenerazione grassa per cui tutte le cellule epatiche ci si presentano completamente degenerate; solo qua e là ma di rado si può osservare dei piccoli gruppi di cellule epatiche in cui non si hanno fatti di degenerazione grassa. In altri quattro casi la degenerazione grassa del fegato sebbene sia intensa, pure non arriva al grado di degenerazione del caso precedente. In questi quattro casi, tutti somigliantissimi fra loro, non si osservano che di rado delle cellule completamente degenerate in grasso; qua e là si notano delle cellule epatiche in cui il protoplasma è pieno di gocciole di grasso di varia grandezza; per lo più le cellule epatiche sono infiltrate di fini granuli di grasso, i quali sono più abbondanti nelle cellule della periferia e del centro degli acini. In un ultimo caso di un bambino di undici mesi nel fegato solo qua e là e specialmente alla periferia degli acini si mostrano delle cellule epatiche il cui protoplasma contiene delle gocciole di grasso di varia grandezza.

Rene. — Dei sei casi studiati in uno non si hanno fatti degni di nota ed il rene appartiene ad un bambino di undici mesi, nel quale i fatti degenerativi anche da parte del fegato non sono molto accentuati.

Nel rene non tutto l'epitelio si presenta degenerato; la degenerazione grassa nel rene prende a preferenza i tubuli contorti, mai i tubuli retti. Sono eccezionali quei casi, in cui si ha la degenerazione dell'epitelio dei tubuli retti.

Qualche volta è facile notare una lieve degenerazione grassa nell'endotelio dei glomeruli. Però se anche la degenerazione grassa nei tubuli contorti è intensa, la degenerazione nell'endotelio dei glomeruli è sempre poco accentuata. Quando si ha la degenerazione dell'epitelio dei tubuli contorti si nota che o i granuli di grasso sono così abbondanti da riempire la cellula per modo che non se ne può studiare la struttura, oppure che se i granuli di grasso non sono abbondanti essi si trovano a preferenza alla periferia della cellula dalla parte ove questa poggi sulla membranella anista; per cui la parte della cellula che guarda verso il lume del canalicolo non contiene granuli di grasso. Infine la degenerazione non prende ugualmente tutti i canalicoli contorti, ma in alcuni è più accentuata in altri meno.

In un bambino di due anni, nel quale i fatti degenerativi del fegato sono piuttosto intensi, si ha un grado avanzato di degenerazione grassa nell'epitelio dei tubuli contorti del rene, nei quali l'epitelio è pieno di fini ed abbondanti gocciole di grasso; però la degenerazione grassa non ha preso ugualmente tutti i tubuli contorti. In questo caso non esiste degenerazione grassa dell'endotelio dei glomeruli.

Negli altri quattro casi la degenerazione grassa del rene non è molto intensa: in 3 casi non tutti i tubuli contorti sono presi, ma è facile osservare di quando in quando dei tubuli contorti il cui epitelio è sano. Inoltre in quei tubuli contorti, nei quali si ha la degenerazione grassa, l'epitelio è pieno di fini ma scarse gocciole di grasso, che sono disposte alla periferia delle cellule nel modo che sopra dissi. Di questi 5 casi in due soli si ha un lieve grado di degenerazione grassa nell'endotelio dei glomeruli.

Debbo infine notare che nel rene di un bambino di 9 anni, nel quale si ha una acuta degenerazione grassa del fegato, i fatti degenerativi non sono molto intensi, non essendo presi dal processo degenerativo tutti i tubuli contorti e riscontrandosi con facilità dei tubuli contorti il cui epitelio è sano.

Cuore. — Di 6 casi in tre soli si trova la degenerazione grassa delle fibre cardiache. Quando si ha un lieve grado di degenerazione grassa della fibra cardiaca si ha la presenza di fini granuli di grasso ai poli dei nuclei delle fibre cardiache: quando la degenerazione grassa è più accentuata i granuli del grasso sono diffusi per tutta la fibra cardiaca; e quando la degenerazione è intensa allora non possiamo più studiare l'in-

tima struttura della fibra. Non tutte le fibre sono prese ugualmente; quando la degenerazione grassa del miocardio è lieve si vedono qua e là in mezzo a fibre sane delle fibre contenenti dei fini granuli di grasso; quando la degenerazione è più intensa, la massima parte delle fibre presentano fatti degenerativi, ma qua e là in mezzo alle fibre degenerate si trovano delle fibre sane: infine può aversi che la degenerazione grassa colpisce tutte quante le fibre cardiache.

I granuli di grasso nelle fibre cardiache non acquistano mai un grosso volume, ma sono sempre finissimi. E giova notare che non vi è rapporto tra la degenerazione grassa delle fibre cardiache e la cosidetta segmentazione delle medesime; anzi quando si ha una classica degenerazione delle fibre, queste ci si presentano atrofiche, e quando si ha la segmentazione delle fibre o in esse non si ha la presenza di granuli di grasso, oppure, se degenerazione grassa vi è, questa è molto lieve.

In un solo caso ho trovato la classica degenerazione del miocardio. In questo caso il cuore, appartenente ad un bambino di 4 anni, era flaccidissimo e di colorito giallastro ed all'esame istologico si trova che la massima parte delle fibre cardiache sono piene di fini granuli di grasso in modo da non potersi più studiare bene la intima struttura delle fibre. In questo caso si ha atrofia delle fibre ma non segmentazione. Negli altri due casi la degenerazione grassa è lievissima, poichè scarse sono le fibre contenenti fini granuli di grasso. Di questi due casi in uno si ha atrofia delle fibre, nell'altro spezzettamento. Debbo infine notare che nel cuore di un bambino di 9 anni, nel quale esiste una fortissima degenerazione grassa del fegato, non si osserva degenerazione grassa delle fibre.

POLMONITE. — Osservazioni n. 7.

Fegato. — In tre casi la degenerazione grassa del fegato è intensa. Nel fegato di un individuo di 55 anni morto per polmonite crupale quasi tutte le cellule sono completamente degenerate in grasso; scarse sono le cellule non completamente degenerate, però esse sono piene di goccioline di grasso.

In altri due casi, uno di un bambino di 20 mesi e l'altro di un individuo di 56 anni, sebbene il fegato sia intensamente degenerato in grasso, pure la degenerazione non è avanzata come nel caso precedente. Scarse sono le cellule completamente degenerate in grasso, ma tutte le cellule epatiche hanno il protoplasma ripieno di abbondatissime goccioline di grasso. In questi due casi la degenerazione grassa è più accentuata alla periferia ed al centro degli acini, ove le gocciole del grasso nelle cellule oltre ad essere più abbondanti hanno anche un discreto volume.

Negli altri due casi la degenerazione grassa del fegato è ancor meno accentuata che nei tre primi casi, poichè oltremodo scarse sono le cellule completamente degenerate; ma tutte le cellule epatiche hanno nel loro protoplasma dei finissimi granuli di grasso. Anche in questi due casi la degenerazione è più accentuata alla periferia ed al centro degli acini. Come nella difterite così nella polmonite si ha che il grasso non è distribuito uniformemente nelle cellule epatiche, le quali o sono completamente degenerate in grasso o sono piene di gocciole di grasso di media grandezza (ed in questo caso se sono scarse sono situate per lo più alla periferia della cellula, se abbondanti sono distribuite uniformemente nel protoplasma cellulare), oppure contengono finissime gocciole di grasso

ed allora queste sono disseminate uniformemente nel protoplasma cellulare.

Rene. — In 2 casi appartenenti uno ad un individuo di 55 anni l'altro ad un bambino di 20 mesi, la massima parte dei tubuli contorti presentano l'epitelio pieno di fini gocciole di grasso, le quali sono diffuse nel protoplasma cellulare. Nei glomeruli non si ha niente di notevole. Nel rene del bambino di 20 mesi l'epitelio dei tubuli retti è leggermente degenerato in grasso, ma la degenerazione è assai meno accentuata di quella dei tubuli contorti.

Degli altri cinque casi, se se ne eccettua uno nel quale molti sono i tubuli contorti in cui il protoplasma cellulare è ripieno di fini granuli di grasso ed abbondanti, in tutti solo qua e là si vedono dei tubuli contorti in cui l'epitelio contiene delle fine e non copiose goccioline di grasso, che per lo più nelle cellule sono situate dalla parte ove queste poggiano sulla membrana anista. Nei tubuli retti non si osserva niente di speciale.

Cuore. — In tre casi, uno appartenente ad un bambino di 20 mesi, uno ad un individuo di 55 anni e l'altro ad un individuo di 32 anni, non si ha la degenerazione grassa delle fibre cardiache. Bisogna notare che in uno di questi tre casi (il secondo) si ha la caratteristica segmentazione della fibra cardiaca.

In due casi invece, uno appartenente ad un individuo di 47 anni e l'altro ad un bambino di 6 mesi, si riscontra che molte fibre cardiache presentano raggruppate intorno al nucleo piccole gocciole di grasso e in molte fibre le gocciole del grasso sono diffuse per tutta la lorc estensione. In uno di questi due casi si ha atrofia della fibra, nell'altro aumento considerevole dei nuclei del sarcolemma ed atrofia della fibra. In un ultimo caso appartenente ad una donna di 40 anni nel cuore si nota una classica segmentazione della fibra e solo qua e là, ma molto di rado, si osserva qualche fibra cardiaca con fini ma scarsi granuli di grasso.

TIFO. — Osservazioni n. 4.

Fegato. — Il fegato di un giovane di 17 anni, in cui all'autopsia furono riscontrate ulcerazioni tifose in diverso stadio, presenta tutte le sue cellule completamente degenerate in grasso.

Negli altri tre casi la degenerazione del fegato è intensa, ma non così avanzata come nel caso precedente. In questi tre casi le cellule epatiche hanno il protoplasma pieno di fini e numerose gocciole di grasso, le quali però alla periferia ed al centro degli acini oltre ad essere di un volume maggiore sono più abbondanti, per modo che in questi punti male si può studiare la struttura delle cellule epatiche; ma la degenerazione grassa è sempre più accentuata alla periferia degli acini che in corrispondenza della venula centrale In un solo di questi tre casi si osservano di tratto in tratto alla periferia degli acini delle cellule completamente degenerate in grasso.

Rene. — In tre casi si ha un grado piuttosto avanzato di degenerazione grassa. Quasi tutti i tubuli contorti presentano il loro epitelio pieno di gocciole di grasso, le quali in certi punti sono così abbondanti da non potersi studiare l'intima struttura dell'epitelio renale. Non tutti i tubuli contorti sono presi ugualmente dal processo degenerativo, che in alcuni è più accentuato in altri meno. Però in quelle cellule epiteliali, in cui la degenerazione grassa non è molto accentuata, il grasso si dispone a preferenza da quella parte ove esse poggiano sulla membranella anista. In

tutti e tre i casi si ha un lieve infiltramento di granuli di grasso nello endotelio dei glomeruli renali. In un solo caso esiste un lieve grado di degenerazione grassa dell'epitelio dei tubuli retti.

In un quarto caso la degenerazione grassa del rene non è molto accentuata; in questo oltre ad aversi un lieve grado di degenerazione nell'endotelio dei glomeruli si nota qua e là qualche tubulo contorto in cui l'epitelio contiene fini e scarse goccioline grassose.

Cuore. — In tre casi non si osservano fatti degenerativi, sebbene in due si abbia una classica segmentazione della fibra. In un quarto caso invece le fibre cardiache oltre ad essere atrofiche (manca però in esse la segmentazione) presentano ai poli del nucleo dei fini granuli di grasso. Sono prese la massima parte delle fibre cardiache: solo di rado si può osservare qualche fibra cardiaca degenerata in totalità.

SETTICEMIA. — N. 3 osservazioni.

Fegato. — In tutti e tre i casi il fegato è profondamente alterato; tutte le cellule epatiche ci si presentano infiltrate di fini ed abbondanti granuli di grasso, ed alla periferia degli acini (ove la degenerazione è più avanzata) qua e là si può osservare qualche cellula epatica completamente degenerata in grasso.

Rene. — Nel rene di un individuo di 46 anni morto per setticemia posteresipelatosa si ha una fortissima degenerazione grassa; tutte le cellule renali, specialmente quelle dei tubuli contorti, sono ripiene di fini e abbondanti granuli di grasso. Inoltre si ha un grado piuttosto avanzato di degenerazione dell'endotelio dei glomeruli.

In un secondo caso invece in tutti i glomeruli, in tutti i tubuli retti e nella massima parte dei tubuli contorti non si ha degenerazione grassa; solo qua e là in qualche tubulo contorto l'epitelio renale è infiltrato di fini ma scarsi granuli di grasso, i quali hanno presa la descritta posizione alla periferia delle cellule.

In un terzo caso infine il rene non fu potuto studiare.

Cuore. — In tutti e tre i casi si ha spezzettamento della fibra cardiaca, ma la degenerazione grassa non è molto avanzata. Qua e là si osservano delle fibre cardiache che verso il loro centro presentano dei fini granuli di grasso. Poche sono le fibre che ci si presentano piene di abbondanti gocciole di grasso ed oltremodo scarse sono le fibre cardiache degenerate in totalità.

PEMFIGO. — N. 1 osservazione.

Sebbene il pemfigo non rientri nelle comuni intossicazioni batteriche, pure ho creduto bene esaminare gli organi anche di questo caso, che indirettamente rientra nel campo delle intossicazioni batteriche per le numerose suppurazioni cutanee, che presentava in vita l'inferma che era una donna di 78 anni.

Fegato. — Tutte le cellule epatiche situate alla periferia degli acini sono completamente degenerate in grasso. Andando verso la venula centrale sebbene le cellule epatiche non siano completamente degenerate, pure l'infiltramento in esse di gocciole di grasso è molto intenso. Anche alla venula centrale molte cellule epatiche ci si presentano completamente degenerate in grasso.

Rene. — Nell'endotelio dei glomeruli la degenerazione non è molto avanzata, ma nella massima parte dei tubuli contorti l'epitelio è fortemente infiltrato di fini granuli di grasso. Si ha anche degenerazione grassa dell'epitelio dei tubuli retti, ma è poco accentuata.

Cuore. — Oltre ad aversi lo spezzettamento della fibra cardiaca si ha che molte fibre cardiache per tutta la loro estensione sono piene di fini e numerosi granuli di grasso.

PERNICIOSA MALARICA. — N. 1 osservazione.

In un caso di perniciosa malarica in un individuo di anni 21, in cui il quadro clinico si avvicinava molto a quello dell'anemia perniciosa progressiva, nel cuore e nel rene non si ha niente di notevole. Ugualmente nel fegato se si eccettua un lievissimo grado di degenerazione grassa in qualche cellula endoteliale dei capillari venosi.

TUBERCOLOSI. — N. 8 osservazioni.

Fegato. — In un solo caso, appartenente ad un giovane di 17 anni e nel quale all'autopsia fu riscontrata tubercolosi polmonare al terzo stadio e tubercolosi intestinale, si ha la completa degenerazione grassa del fegato, poichè tutte le cellule sono completamente degenerate in grasso. In altri cinque casi i fatti degenerativi del fegato sono avanzati ma non come nel caso precedente: in questi tutte le cellule epatiche presentano il loro protoplasma pieno di goccioline di grasso di grandezza varia, ma non hanno mai un grosso volume. La degenerazione grassa non è uniforme, in alcuni punti è più accentuata, in altri meno: in tutti i casi però la degenerazione è sempre più accentuata alla periferia degli acini, ove si possono osservare delle cellule completamente degenerate in grasso. Anche in corrispondenza della venula centrale le cellule epatiche presentano un grado avanzato di degenerazione grassa, la quale in questi punti è meno accentuata che alla periferia degli acini. Nei tratti situati tra la periferia degli acini e la venula centrale tutte le cellule epatiche sono piene di fini e numerose goccioline di grasso. È alla periferia degli acini e alla venula centrale ove le gocciole del grasso hanno un volume maggiore.

In due casi infine la degenerazione grassa del fegato è lieve; in questi sebbene tutte le cellule epatiche contengano delle gocciole di grasso, pure queste non sono abbondanti nè hanno un gran volume. In uno di questi due casi, nel quale si nota la presenza di tubercoli, si notano i seguenti fatti: al centro del tubercolo nella cellula gigante non si ha degenerazione grassa, ma andando verso la periferia del tubercolo nel punto ove si ha il passaggio degli elementi cellulari del tubercolo alle cellule epatiche, queste presentano un grado piuttosto intenso di degenerazione grassa, poichè le cellule presentano il loro protoplasma pieno di gocciole di grasso piuttosto grosse e man mano che ci allontaniamo dal tubercolo la degenerazione grassa va diminuendo fino a scomparire del tutto.

Rene. — In quattro casi la degenerazione grassa del rene è assai accentuata. Di questi quattro casi in due soli esiste una lieve degenerazione grassa dell'endotelio dei glomeruli. In tutti e quattro i casi quasi tutti i tubuli contorti hanno il loro epitelio pieno di gocciole di grasso di grandezza varia ed abbondanti. Le gocciole del grasso hanno la tendenza a disporsi alla periferia delle cellule nel modo già descritto. In qualche tubulo contorto si può vedere di quando in quando qualche cellula epiteliale sfal-

data e degenerata in grasso. Bisogna notare che non tutti i tubuli contorti sono presi ugualmente, in alcuni la degenerazione è più accentuata in altri meno e di quando in quando si può osservare qualche tubulo contorto in cui l'epitelio non offre a considerare fatti degni di nota. Nei tubuli retti in nessun caso si ha la presenza di gocciole di grasso nel loro epitelio.

Degli altri quattro casi in uno non si ha niente di notevole, in un altro lieve degenerazione dell'endotelio dei glomeruli e negli altri due qua e là si osserva qualche tubulo contorto in cui l'epitelio contiene delle fini e scarse goccioline di grasso.

Cuore. — In quattro casi, in uno dei quali esiste la segmentazione delle fibre cardiache, non si riscontra niente di notevole.

Degli altri quattro casi in due non si ha la classica degenerazione grassa della fibra cardiaca, però solo qua e là si osserva qualche fibra cardiaca al cui centro si trovano delle fini e scarse goccioline di grasso e di questi due casi in uno si ha atrofia della fibra, nell'altro spezzettamento ed atrofia. Negli altri due casi invece, nei quali si ha atrofia delle fibre cardiache, molte di esse sono piene di finissime goccioline di grasso per tutta la loro estensione.

Avvelenamento da funghi. — N. 6 osservazioni.

Ho creduto conveniente studiare gli organi di 6 individui morti per avvelenamento da funghi per vedere se nell'avvelenamento da funghi si ha degenerazione grassa degli organi e per potere fare il confronto, se questa esiste, colla degenerazione grassa degli organi degli individui morti per intossicazioni batteriche. I funghi, per cui si ebbe l'avvelenamento in questi individui, furono la « tignosa bianca » (*amanita verna*) e la « tignosa bigia » (*amanita pantherica*) secondo ricerche del prof. Gasperini.

Fegato. — Nel fegato in tutti e sei i casi si ha una classica degenerazione grassa. Tutte le cellule epatiche o sono completamente degenerate in grasso, oppure in esse trovasi tale quantità di gocciole di grasso di un discreto volume da non potersi riconoscere la struttura delle cellule. La degenerazione grassa del fegato in questi casi è uniforme; tutte quante le cellule sia alla periferia degli acini sia al centro come nei tratti tra la periferia degli acini e le venule centrali sono fortemente degenerate in grasso e non si può trovare in nessun punto cellule epatiche sane oppure poco degenerate.

Rene. — In tutti i casi classica degenerazione grassa. L'endotelio dei glomeruli renali ovunque ci si presenta pieno di fini gocciole di grasso. Nei tubuli contorti l'epitelio ovunque è pieno di goccioline di grasso di varia grandezza, le quali sono in certi punti abbondantissime. Sebbene non tutti i tubuli contorti siano presi ugualmente dal processo degenerativo, pure anche in quei tubuli in cui la degenerazione sembra meno accentuata, l'epitelio contiene goccioline di grasso di discreta grandezza e abbondanti le quali si dispongono alla periferia delle cellule ove queste poggiano sulla membrana anista. Anche nell'epitelio dei tubuli retti si ha la degenerazione grassa dell'epitelio, ma questa non è in grado così avanzato come nei tubuli contorti.

Cuore. — In tutti i casi si ha la classica degenerazione grassa delle fibre cardiache: le quali sono piene di fini e abbondanti goccioline di grasso per tutta la loro estensione. Non è possibile osservare fibre sane;

tutte quante sono prese dal processo degenerativo, il quale in certe fibre è più intenso in altre meno. Dei casi da me studiati in uno solo esiste la classica segmentazione della fibra cardiaca.

Ricerche sperimentali.

Tecnica. — Agli animali, ai quali avevo fatta la iniezione o di tossine o di culture di microrganismi, prima di ucciderli contavo loro il numero dei corpuscoli rossi e per questo mi servivo dell'ematimetro di Hayem-Nacket. I pezzi poi venivano fissati coll'acido osmico e colorati colla safranina seguendo la tecnica già descritta.

Difterite. — N. 10 esperienze.

In 3 conigli, ai quali avevo iniettato sotto la cute 1 cmc. di tossina difterica non molto attiva, che erano vissuti un mese circa e nei quali il numero dei corpuscoli rossi oscillò tra i 3 milioni e mezzo ed i 4, all'esame istologico degli organi si notano i seguenti fatti:

Fegato. — Non si ha una forte degenerazione grassa delle cellule epatiche, nelle quali si osserva che il protoplasma è pieno di fini e piuttosto abbondanti goccioline di grasso. La degenerazione grassa nelle cellule epatiche è diffusa e non si osservano cellule epatiche o completamente degenerate o piene di gocciole di grasso piuttosto grosse. In questi casi però, a differenza di quello che abbiamo riscontrato nell'uomo, si osserva un grado assai notevole di degenerazione dell'endotelio dei capillari sanguigni, il quale è pieno di granuli di grasso.

In certi punti è così caratteristica la degenerazione che si vede benissimo il decorso dei minimi capillari che dalla periferia dell'acino vanno verso la venula centrale.

Rene. — Di questi tre casi in uno non si hanno fatti degni di nota, in un altro esiste solo un lieve grado di degenerazione nell'endotelio dei glomeruli; nel terzo si notano qua e là dei tubuli contorti nei quali l'epitelio contiene fini gocciole di grasso, le quali sono disposte alla periferia delle cellule nel modo più volte descritto.

Cuore. — In un caso non si ha niente di notevole, negli altri due invece è facile osservare di quando in quando delle fibre cardiache nelle quali si trovano delle fini goccioline di grasso. Le goccioline del grasso però sono più abbondanti verso il centro delle fibre ove è il nucleo. In nessun caso esiste la segmentazione delle fibre cardiache.

In quattro conigli, ai quali era stato iniettato sotto la cute 1 cmc. di tossina difterica, che in media erano campati un mese e dieci giorni circa e nei quali il numero dei corpuscoli rossi era oscillato tra i 4 milioni e i 4 milioni e mezzo, si nota quanto segue:

Fegato. — Non si ha una forte degenerazione grassa nelle cellule epatiche, nel protoplasma delle quali si osservano dei fini ma non abbondanti granuli di grasso. Inoltre la degenerazione non è uniforme, ma in certi punti è più accentuata in altri meno; per lo più è accentuata alla periferia ed al centro degli acini. In tutti e quattro i casi si ha una forte degenerazione grassa dell'endotelio dei capillari sanguigni, specialmente dei capillari portali.

Rene. — In un solo caso si può vedere qua e là qualche tubulo contorto il cui epitelio è degenerato in grasso notandosi nel suo protoplasma delle fini e scarse goccioline di grasso disposte alla periferia delle cellule nel modo descritto. Nei tubuli retti e nell'endotelio dei glomeruli non si hanno fatti degni di nota.

Cuore. — In due casi non si notano affatto fibre cardiache degenerate in grasso.

Degli altri due casi in uno si hanno qua e là delle fibre al centro delle quali sono dei fini granuli di grasso, che vanno facendosi sempre più scarsi man mano che ci avviciniamo agli estremi delle fibre: nell'altro invece si ha un grado più avanzato di degenerazione grassa. In questo molte sono le fibre cardiache contenenti fini ed abbondanti granuli di grasso, i quali riempiono per lo più le fibre per tutta la loro estensione. In nessun caso si ha la segmentazione della fibra.

In un coniglio, al quale avevo inoculato sotto la cute $^1/_2$ cmc. di cultura in brodo di difterite e che io uccisi 29 ore dopo l'iniezione, il numero dei corpuscoli rossi era di 3,720,000.

Fegato. — Nel fegato si ha che tutte le cellule epatiche sono piene di fini ed abbondanti granuli di grasso: la degenerazione è più accentuata alla periferia degli acini, ove qua e là si possono anche osservare delle cellule completamente degenerate in grasso. Si ha anche forte degenerazione grassa dell'endotelio dei capillari portali.

Rene. — Nel rene si nota qua e là qualche tubulo contorto, nel cui epitelio si trovano delle piccole goccioline di grasso; nei glomeruli non si ha niente di notevole.

Cuore. — Nel cuore qua e là a chiazze si osservano delle fibre cardiache, al cui centro intorno al nucleo esistono dei fini granuli di grasso, che vanno sempre più facendosi scarsi man mano che ci avviciniamo agli estremi delle fibre. Non si ha segmentazione delle fibre cardiache.

In due cavie alle quali avevo inoculato nel cellulare sottocutaneo $^1/_3$ cmc. di cultura in brodo di difterite, in una il numero dei corpuscoli rossi era di 4,300,000, nell'altra di 4,470,000.

Nella cavia nella quale i corpuscoli rossi erano in numero di 4,000,000, e che io uccisi 24 ore dopo l'innesto, negli organi non si trova niente di notevole.

Nell'altra invece, in cui il numero dei corpuscoli rossi era di 4,470,000 e che fu uccisa 48 ore dopo l'innesto, all'esame degli organi si nota quanto appresso:

Fegato. — Nel fegato si ha un grado piuttosto avanzato di degenerazione grassa, tutte le cellule epatiche ci si presentano piene di fini ed abbondanti goccioline di grasso, le quali hanno un volume maggiore nelle cellule della periferia e del centro degli acini. Alla periferia degli acini qua e là si vedono spesso delle cellule epatiche completamente degenerate in grasso. Inoltre le cellule endoteliali dei capillari portali presentano nel loro protoplasma delle goccioline di grasso non molto abbondanti.

Rene. — Tanto nei tubuli contorti quanto nei tubuli retti l'epitelio è pieno di goccioline di grasso, ma la degenerazione è più accentuata nei tubuli contorti.

Nell'endotelio dei glomeruli non si ha niente di notevole.

Cuore. — La massima parte delle fibre cardiache sono piene per tutta la loro estensione di piccole goccioline di grasso; manca la segmentazione delle fibre.

BACTERIUM COLI. — N. 4 esperienze.

A due cavie, a cui avevo inoculato nella mesenterica $^1/_3$ cmc. di cultura in brodo di bacterium coli, essendo morte improvvisamente neanche 24 ore dopo l'innesto non potei contare il numero dei corpuscoli rossi.

In ambedue nel cuore e nel rene non si ha niente di notevole. Nel fegato se si eccettua un lieve grado di degenerazione dell'endotelio dei capillari non si ha niente altro.

In un coniglio, a cui avevo iniettato nella mesenterica $^1/_2$ cmc. di cultura in brodo di bacterium coli e che uccisi quattro giorni dopo l'iniezione il numero dei corpuscoli rossi era di 4,120,000. Nel cuore e nel rene non si ha niente di notevole. Nel fegato si ha solo un leggero grado di degenerazione grassa dell'endotelio dei capillari sanguigni.

In un altro coniglio, a cui avevo iniettato nella mesenterica $^1/_2$ cmc. di cultura in brodo di bacterium coli e che uccisi 4 giorni dopo l'innesto, il numero dei corpuscoli rossi era di 3,750,000. All'esame istologico del fegato si nota che tutte le cellule epatiche sono completamente degenerate in grasso e solo di rado si possono osservare cellule epatiche non completamente degenerate, ma il loro protoplasma è pieno di gocciole di grasso di una certa grandezza ed abbondanti. Nel rene in molti tubuli contorti si ha la degenerazione dell'epitelio, il quale ci si presenta fortemente infiltrato di fini granuli di grasso in modo da essere difficile a studiarsi la struttura delle cellule renali. Nell'endotelio dei glomeruli e nell'epitelio dei tubuli retti non si trova degenerazione grassa. Nel cuore non si osserva niente di notevole.

TUBERCOLOSI. — N. 13 esperienze.

In cinque cavie, alle quali fu iniettato sotto la cute $^1/_2$ cmc. di tubercolina e che uccisi un mese dopo l'iniezione, il numero dei corpuscoli rossi oscillava fra i quattro ed i cinque milioni. Nel cuore e nel rene di queste cinque cavie non si ha accenno di degenerazione grassa. Nel fegato se si eccettua un lieve grado di degenerazione grassa nell'endotelio specialmente dei capillari portali, non si ha niente altro di notevole, giacchè tutte le cellule epatiche non contengono goccioline di grasso.

In 2 cavie, alle quali avevo iniettato sotto la cute $^1/_2$ cmc. di tubercolina e che tenni in vita per un mese, in una il numero dei corpuscoli rossi era di 2,666,000; nell'altra di 2,635,000. Negli organi di queste due cavie (cuore, fegato e rene) non si ha nessun accenno a degenerazione grassa.

In 4 cavie, a cui inoculai nel cellulare sottocutaneo $^1/_3$ cmc. di emulsione in brodo di tubercolosi umana e che uccisi 25 giorni dopo l'innesto, il numero dei corpuscoli rossi oscillava intorno ai 4 milioni e mezzo. In nessuno di questi quattro casi si ha accenno di degenerazione grassa nel cuore e nel rene. Nel fegato invece si nota che in tutti e quattro i casi esiste degenerazione grassa specialmente dell'endotelio dei capillari portali. In un caso nel fegato non vi è accenno a degenerazione grassa delle cellule epatiche, negli altri 3 casi la si ha, ma non molto accentuata, inquantochè tutte le cellule epatiche contengono delle fini e non abbondanti goccioline di grasso. La degenerazione in questi tre casi è diffusa e non è più accentuata alla periferia o al centro degli acini e non si trovano delle cellule epatiche completamente degenerate in grasso o piene di gocciole di grasso di grandezza piuttoste considerevole. In due casi in cui si ha la presenza di tubercoli nel fegato, questi alla loro

periferia mostrano un grado piuttosto avanzato di degenerazione grassa, la quale va facendosi meno intensa man mano che ci allontaniamo dal tubercolo.

In due conigli, ai quali inoculai sotto la cute $^1/_2$ cmc. di emulsione in brodo di tubercolosi umana e che uccisi 20 giorni dopo l'innesto, in uno il numero dei corpuscoli rossi era di 3,472,000 e nell'altro di 3,485,000. In un caso nel fegato si ha solo lieve degenerazione grassa dell'endotelio dei capillari sanguigni nell'altro al contrario tutte le cellule epatiche, oltre ad aversi un certo grado di degenerazione grassa nelle cellule endoteliali, hanno il loro protoplasma pieno di fini e abbondanti gocciole di grasso, le quali però in certi punti della periferia degli acini sono di un volume maggiore. Nel caso in cui non si ha degenerazione da parte del fegato, non si ha degenerazione grassa nè nel cuore, nè nel rene. Nell'altro caso mentre nel rene non si ha niente di notevole, nel cuore la massima parte delle fibre cardiache sono piene di finissime e abbondanti goccioline di grasso le quali occupano le fibre per tutta la loro estensione. Tutte le fibre cardiache però conservano la loro struttura.

In tutti i casi di tubercolosi non si è mai avuta la segmentazione delle fibre del miocardio.

Considerazioni.

Tanto dalle ricerche fatte sugli organi dell'uomo quanto da quelle fatte sugli animali risulta che il fegato è l'organo che facilmente viene colpito dalla degenerazione grassa. Infatti di 36 fegati di uomo studiati si ha forte degenerazione grassa in 13 casi, nei quali questa è così intensa che o tutte le cellule epatiche sono completamente degenerate in grasso, oppure in esse è tale quantità di gocciole di grasso di varia grandezza da non potersi più studiare la loro struttura: in 17 casi si ha un grado piuttosto intenso di degenerazione grassa ma non come nei 13 casi precedenti, poichè tutte le cellule epatiche presentano il loro protoplasma pieno di fini ed abbondanti goccioline di grasso, però è sempre possibile studiare la struttura delle cellule epatiche. In 5 casi infine la degenerazione grassa del fegato è lieve; in un solo caso non si è riscontrata degenerazione grassa del fegato. Bisogna però notare che dei 13 casi in cui si ha forte degenerazione grassa del fegato, 6 appartengono a individui morti per avvelenamento da funghi.

Di 27 fegati appartenenti ad animali in uno solo esiste una intensa degenerazione grassa, nel quale le cellule epatiche per la massima parte sono completamente degenerate in grasso: in 6 casi la degenerazione è piuttosto intensa, poichè sebbene non si abbia la completa degenerazione grassa delle cellule epatiche, pure tutte sono piene di fini ed abbondanti goccioline di grasso, oltre ad aversi un certo grado di degenerazione grassa dell'endotelio dei capillari sanguigni: in 4 casi la degenerazione

grassa del fegato è discreta inquantochè oltre ad aversi la degenerazione dell'endotelio dei capillari sanguigni si ha che le cellule epatiche contengono nel loro protoplasma dei fini e non molto abbondanti granuli di grasso; in 13 casi la degenerazione è lieve, poichè è solo circoscritta all'endotelio dei vasi sanguigni, ed infine in 3 casi non si ha niente di speciale.

Dopo il fegato, l'organo in cui più facilmente può ritrovarsi la degenerazione grassa è il rene. Dei 36 casi appartenenti all'uomo in 8 si ha forte degenerazione dell'epitelio renale. Di questi 8 casi 6 appartengono ad individui morti per avvelenamento da funghi; in questi 8 casi l'epitelio renale è pieno di gocciole di grasso in modo che non è più possibile studiare la sua struttura; oltre l'epitelio spesso si nota anche un certo grado di degenerazione grassa nell'endotelio dei glomeruli. In 10 casi invece, sebbene si abbia un grado piuttosto avanzato di degenerazione grassa, questa non è così intensa come nei casi precedenti; l'epitelio renale infatti ha il protoplasma pieno di fini ed abbondanti goccioline di grasso, ma è sempre possibile studiarne la struttura ed anche in questi casi qualche volta si ha la degenerazione, ma lieve, dell'endotelio dei glomeruli. In 5 casi la degenerazione è ancor meno accentuata, poichè l'epitelio renale è pieno di fini e abbondanti goccioline di grasso, però il processo degenerativo non è diffuso a tutti i tubuli, ma si ha solo qua e là a focolai. In 9 casi si ha lieve degenerazione grassa del rene, ed in 3 casi non si ha niente. Bisogna osservare che nel rene l'epitelio degenerato è sempre quello dei tubuli contorti e ben di rado è preso l'epitelio dei tubuli retti, ma su questi fatti ritornerò più tardi.

Dei 27 reni di animali da me studiati in 4 casi si trova una discreta degenerazione grassa dell'epitelio dei tubuli contorti, il cui protoplasma è pieno di fini e piuttosto abbondanti granuli di grasso e non tutti i tubuli contorti sono presi dal processo degenerativo, ma molti ci si presentano normali. In 3 casi la degenerazione grassa del rene è lieve avendosi qua e là qualche tubulo con lieve degenerazione grassa del suo epitelio oppure lieve degenerazione dell'endotelio dei glomeruli. In 20 casi infine non si trova niente di notevole.

L'organo che più difficilmente è preso da degenerazione grassa è il cuore. Romberg e Schamschin trovarono la degenerazione grassa del miocardio negli individui morti per difterite. Di 6 casi di bambini morti per difterite in 3 ho riscontrato la degenerazione grassa della fibra cardiaca e di questi 3 casi in uno la degenerazione grassa della fibra è intensa, in due casi invece è lieve. Sperimentalmente su 10 esperimenti 7 volte ho trovato la degenerazione grassa del miocardio; in due casi essa è intensa, in 4 casi non molto accentuata, in un caso lieve.

Niemeyer, Jaccoud e De-Renzi hanno trovato la degenerazione grassa del miocardio nei morti per tubercolosi. Al contrario De-Semo in 21 cuori di tubercolotici da lui studiati non ha mai trovato degenerazione grassa. Io invece su 8 cuori di morti per tubercolosi in 4 ho trovato la degenerazione grassa del miocardio e di questi 4 casi in due la degenerazione è lieve, negli altri due poi è di un grado piuttosto avanzato, giacchè molte sono le fibre cardiache che sono piene di fini goccioline di grasso. Su 13 esperimenti che io ho fatto colla tubercolosi, in un sol caso ho un grado piuttosto avanzato di degenerazione grassa del miocardio.

Nell'avvelenamento da funghi la degenerazione grassa del miocardio è intensissima, infatti di 6 casi da me studiati in tutti e 6 si ha una classica degenerazione grassa delle fibre cardiache.

Di 7 cuori di individui morti per polmonite in 3 si ha la degenerazione grassa e questa in un caso è lieve ed in due in un grado piuttosto avanzato.

Di 4 casi di tifo in un solo ho trovato lieve degenerazione grassa delle fibre cardiache.

In 3 casi di setticemia esiste lieve degenerazione grassa del miocardio. In un caso di pemfigo infine si ha un grado piuttosto avanzato di degenerazione grassa.

Il dott. Giacomelli da ricerche fatte in questo Istituto sul miocardio nelle infezioni concluse che la segmentazione della fibra cardiaca è un fatto molto frequente e che si riscontra negli individui morti per malattie infettive e per avvelenamenti vari, che a preferenza però la surricordata lesione si riscontra in certe intossicazioni e in certi avvelenamenti a decorso acutissimo, come ad esempio nell'autointossicazione per occlusione intestinale e nell'avvelenamento da cloroformio. Inoltre il Giacomelli trovò che non esiste un rapporto stretto fra i comuni fatti degenerativi della fibra cardiaca e la segmentazione della medesima, in quanto che possiamo avere una tipica miocardite segmentaria senza degenerazione delle fibre, e viceversa possiamo avere degenerazione avanzatissima del miocardio senza segmentazione. Infine il Giacomelli ritiene in quanto alla natura della miocardite segmentaria che si tratti di un processo nè esclusivamente infiammatorio nè esclusivamente degenerativo, ma di un processo avente caratteri speciali e che non merita il nome nè di infiammazione nè di degenerazione segmentaria, ma quello più proprio di segmentazione del miocardio. Le mie ricerche confermano pienamente quanto aveva asserito il Giacomelli, che cioè non esiste un rapporto stretto fra i comuni fatti degenerativi della fibra cardiaca e la segmentazione della medesima. Infatti ho sempre trovato che quando si ha la classica degenerazione grassa della fibra cardiaca questa non ci

presenta la segmentazione, ma per lo più le fibre sono atrofiche. Inoltre ho trovato sempre che quando si ha la classica segmentazione della fibra cardiaca o manca del tutto la degenerazione grassa delle fibre cardiache o se questa esiste, è così lieve da non potersi parlare di una vera e propria degenerazione grassa. In un solo caso una classica degenerazione grassa del miocardio era accompagnata da segmentazione delle fibre. In generale si può dire che quando si ha la segmentazione della fibra cardiaca, manca la degenerazione grassa della medesima e che quindi la segmentazione della fibra cardiaca è un processo assolutamente indipendente dalla degenerazione grassa.

Dalle mie ricerche risulta ancora che la degenerazione grassa specialmente per quel che riguarda il fegato ed il rene (eccettuati i casi in cui tutto l'organo è degenerato) si localizza costantemente in certi punti. Così nel fegato, quando non si ha una completa degenerazione grassa, si ha che la degenerazione è più accentuata alla periferia ed al centro degli acini, però la degenerazione alla periferia degli acini epatici è sempre più marcata che al centro in corrispondenza della venula centrale, e le cellule che sono meno prese dal processo degenerativo sono quelle situate tra la periferia ed il centro degli acini. Inoltre abbiamo notato che in quei casi in cui nel fegato si aveva la presenza di tubercoli, il grasso prendeva intorno a questi una speciale disposizione, fatto questo già dimostrato da Sata. Nel rene il processo degenerativo abbiamo veduto che per lo più è localizzato ai tubuli contorti, che si ha spesso un leggero grado di degenerazione nell'endotelio dei glomeruli e che difficilmente si nota la degenerazione grassa nell'epitelio dei tubuli retti. Nel cuore invece il grasso non si localizza in speciali punti, ma o sono prese tutte le fibre cardiache, oppure sono prese la massima parte, oppure sono prese poche senza aversi una speciale disposizione e ciò naturalmente dipende dalla speciale struttura e funzione dell'organo.

Nelle cellule renali poi il grasso ha una singolare disposizione. Infatti quando non si ha una forte degenerazione dell'epitelio renale e quindi esso non è pieno di abbondanti goccioline di grasso, queste non sono disposte uniformemente nel protoplasma cellulare, ma si trovano alla periferia delle cellule da quella parte ove esse poggiano sulla membranella anista, per modo che la metà delle cellule che guarda verso il lume dei canalicoli, non presenta nel suo interno goccioline di grasso. Anche quando le goccioline del grasso sono abbondanti e sono diffuse nel protoplasma dell'epitelio renale, pur nonostante esse sono sempre più abbondanti nella parte della cellula che non guarda nel lume del canalicolo. Nel fegato invece se le cellule epatiche non sono completamente degenerate in grasso, le goccioline del grasso se abbondanti sono sparse

nel protoplasma cellulare; solo quando esse sono scarse, sono situate alla periferia delle cellule, ma ciò non sempre avviene. Nel cuore o le goccioline del grasso riempiono tutta la fibra cardiaca se sono copiose, ma se sono scarse si trovano invece verso il centro della fibra ai poli del nucleo a preferenza.

Non vi è sempre proporzione fra la degenerazione grassa dei vari organi: così mentre certe volte si ha una classica degenerazione grassa del fegato, nel rene e nel cuore non si hanno fatti degenerativi intensi. Oppure può succedere che si abbia una classica degenerazione grassa del miocardio e nel fegato invece, che è l'organo più facilmente colpito, la degenerazione è lieve.

Ed ora sorge una domanda: La degenerazione grassa dipende da diminuzione di ossidazione dei tessuti, oppure dipende da azione delle tossine sugli elementi cellulari? Le ricerche eseguite sugli anemici non sono molto concordi per ciò che riguarda il rapporto tra degenerazione grassa e anemia. Infatti Ponfick studiando le alterazioni dei tessuti e specialmente del miocardio negli anemici trovò che la degenerazione grassa del miocardio è in intimo rapporto colla anemia. Perl e Weiss sono della stessa opinione di Ponfick. Sanquirico al contrario negli animali sottoposti al salasso non riuscì a produrre nè la degenerazione grassa del miocardio, nè marasma; trovò invece un aumento considerevole nel peso del corpo degli animali e ne concluse che il marasma e la degenerazione grassa del miocardio negli anemici devono trarre la loro origine da tutt'altro che dalla semplice anemia. E dalle mie ricerche sperimentali risulta che non si può invocare l'anemia come causa principale della degenerazione grassa degli organi degli individui morti per malattia infettiva. Infatti dalle ricerche fatte sugli animali sia colla tossina difterica sia colla coltura in brodo di difterite abbiamo veduto che in quattro animali il numero dei corpuscoli rossi oscillò tra i tre milioni e mezzo ed i quattro, ed in sei animali tra i quattro milioni e mezzo ed i cinque Ora essendomi servito di conigli e di cavie si vede che non si ha una forte diminuzione nel numero dei corpuscoli rossi, infatti nei primi quattro casi il numero dei corpuscoli rossi era al disotto del normale di un milione o un milione e mezzo e negli altri sei invece il numero dei corpuscoli rossi oscillava intorno al normale. Se l'anemia fosse stata la causa della degenerazione grassa degli organi avremmo dovuto trovare nei primi quattro casi la degenerazione grassa degli organi più accentuata che negli altri sei. Invece abbiamo veduto che le lesioni riscontrate negli organi dei dieci animali sono pressochè identiche e poco dissimili fra loro: se si ha qualche caso in cui la degenerazione grassa è un po' accentuata questo si ha tanto negli organi degli animali del primo gruppo di quattro quanto negli

organi degli animali del secondo gruppo di sei. Inoltre sperimentando colla tubercolina abbiamo trovato che in due cavie si aveva una forte diminuzione nel numero dei corpuscoli rossi e negli organi invece non abbiamo trovato accenno di degenerazione grassa, al contrario di quello che si è avuto negli altri animali nei quali, sebbene il numero dei corpuscoli rossi fosse oscillato intorno al normale o poco al disotto, pure si aveva degenerazione grassa degli organi più o meno avanzata a seconda dei casi. Negli organi di un individuo morto per perniciosa malarica, sebbene, come è logico il pensare, vi fosse stata una forte diminuzione nel numero dei corpuscoli rossi per l'azione del plasmodio della malaria su di essi, pure nè nel fegato nè nel rene nè nel cuore si è avuta degenerazione grassa. E questi fatti soli potrebbero far pensare che non è l'anemia quella che produce la degenerazione grassa degli organi, come già sostenne Sanquirico. Inoltre abbiamo veduto che tanto nel fegato quanto nel rene per lo più la degenerazione grassa è localizzata in dati punti, così nel fegato alla periferia degli acini e nel rene nei tubuli contorti. Ora se nel fegato la degenerazione grassa è manifesta specialmente alla periferia degli acini, ciò sta ad indicare che la degenerazione grassa dipende dalla azione delle tossine batteriche, come nella difterite, ecc., o dai veleni circolanti nel sangue, come nell'avvelenamento da funghi, sugli elementi cellulari. Poichè se si dovesse pensare all'anemia come causa della degenerazione grassa, questa nel fegato dovrebbe esser diffusa a tutte le cellule epatiche e non circoscritta alle cellule che si trovano alla periferia od al centro degli acini.

Che la degenerazione grassa delle cellule dipenda da azione delle tossine bacteriche su di esse è dimostrato chiaramente dal fatto, già osservato anche da Sata, che cioè alla periferia dei tubercoli si ha la degenerazione grassa piuttosto intensa degli elementi cellulari, che va sempre più facendosi meno intensa man mano che ci allontaniamo dal tubercolo. Infine nel rene abbiamo visto che la degenerazione grassa per lo più è localizzata ai tubuli contorti: quindi come potremmo spiegare la presenza del grasso solo nelle cellule dei tubuli contorti, se l'anemia è la causa della degenerazione grassa? In questo caso naturalmente dovrebbe esser degenerato tutto quanto l'epitelio renale e non dovrebbe esser preso dal processo degenerativo solo l'epitelio situato in certi dati punti. Ora noi sappiamo che le cellule dei tubuli contorti hanno una grande importanza servendo esse alla eliminazione di certi veleni, l'urea p. e. che costantemente si formano nell'organismo. Il trovare la degenerazione grassa a preferenza di queste cellule fa pensare che probabilmente solo attraverso ad esse si ha il passaggio dei veleni batterici circolanti nel sangue e che quindi per l'azione di questi veleni sul loro protoplasma esse con

facilità degenerano in grasso. Poichè abbiamo trovato spesso la degenerazione dell'endotelio dei capillari sanguigni del fegato e la degenerazione dell'endotelio dei glomeruli del rene si potrebbe pensare che essendo alterate le pareti vasali non può più arrivare nè alle cellule epatiche nè alle cellule renali il materiale nutritivo e quindi così potremmo spiegare la degenerazione grassa di queste. Però, come abbiamo veduto, non esiste un rapporto tra degenerazione grassa delle cellule renali ed epatiche e degenerazione dell'endotelio dei vasi sanguigni; anzi sperimentalmente mentre spesso da un lato abbiamo trovato forte degenerazione dell'endotelio dei capillari, dall'altro i fatti degenerativi da parte delle cellule epatiche e renali erano lievi. Infine il fatto stesso di trovare la degenerazione grassa nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni depone sempre più contro la dottrina che ammette l'anemia come causa di degenerazione grassa.

Da tutti questi fatti quindi si può concludere:

1° Che nell'avvelenamento da funghi si ha classica degenerazione grassa del fegato, del rene e del cuore.

2° Che nelle intossicazioni batteriche l'organo facilmente colpito da degenerazione grassa è il fegato, con minor frequenza il rene, di rado il cuore.

3° Che difficile è trovare la completa degenerazione grassa del fegato nelle intossicazioni batteriche e che la degenerazione grassa del fegato è localizzata quasi sempre alla periferia ed al centro degli acini.

4° Che nel rene la degenerazione grassa a preferenza si ha nei tubuli contorti tanto nell'avvelenamento da funghi quanto nelle intossicazioni batteriche.

5° Che non esiste un rapporto stretto tra degenerazione grassa della fibra cardiaca e segmentazione della medesima nell'avvelenamento da funghi e nelle intossicazioni batteriche.

6° Che non vi è proporzione fra la degenerazione grassa dei varii organi in uno stesso individuo.

7° Che la degenerazione grassa degli organi dipende da diretta azione dei veleni batterici (polmonite, difterite, ecc,) o di altra natura (funghi) sugli elementi cellulari.

*
* *

Ringrazio sentitamente l'illustre mio maestro prof. Maffucci, il quale mi è stato largo di consigli ed ammaestramenti in queste mie ricerche.

Pisa, giugno 1902.

BIBLIOGRAFIA.

KAUFMANN. *Sur l'origine de la graisse chez les animaux.* Arch. phys., 1896.
LIEBIG. *Chimie organique appliquée à la physiologie animale.* Ann. chim. et phys., 1846.
GUNDLACH. *Naturgeschichte der Bienen.* Cassel, bei Bohne, 1842.
DUMAS et MILNE-EDWARDS. *Note sur la production de la cire des abeilles.* Ann. sciences nat., 1843.
LACAZE-DUTHIERS e RICHE. *Recherches sur l'alimentation des larves gallicoles.* Comptes rendus, 1853.
PERSOZ. *Expériences sur l'engraissement des oies.* Compt. rendus, 1844.
BOUSSINGAULT. Ann. de chim. et de phys., 1845.
THOMSON. Ann. d. Chem. u. Pharm., 1847.
LAWES e GILBERT. *Report of the British association for the advancement of science,* 1852.
SOXHLET. Zeitsch. des landw. Vereins in Bayern, 1881.
SCHULTZE. Landw. Jahrbücher, 1882.
TSCERWINSUY. Landw. Versuchstationen, 1884.
CHANIEWSKI. Zeitsch. f. Biol., 1884.
MUNK. Virchow's Archiv, Bd. CI.
MEISSL e STROHMER. Sitzungsber. f. Berl. Ac. d. Wissensch., 1883.
LEHMANN e VOIT. Sitzungsber. f. bayr. Ac. d. Wissensch., 1885.
RÜBNER. Zeitschr. f. Biol. 1886.
SANSON. Revue scientifique, 1886.
BOUSSINGAULT. Economie rurale, 1852.
HOPPE. Arch. f. pat. Anat., 1856.
PETTENKOFFER e VOIT. Ann. d. Chem. u. Pharm., 1862.
KEMMERICH. Centralblatt f. d. med. Wissensch., 1866.
SUBBOTIN. Zeitsch. f. Biol., 1872.
HOFMANN. Zeitsch. f. Biol., 1872.
VOIT. Münchener med. Wochenschr., 1892.
DUMAS. *Leçons sur la statique chimique des êtres organisés,* 1841.
LETELLIER. Annales de Chimie et Physique, 1844.
RADZIEIEVOSKY. Virchow's Archiv, 1868.
VURTZ e COLIN. Revue scient., 1894.
BLEIBTREU. Pfüger's Archiv f. ges. Phys. Bd. 56.
PFLÜGER. Archiv f. ges. Phys., 1891-92.
LEBEDEFF. Centralblatt f. Med. 1882.
ZAWILSKI. Arbeit aus Phisiol. Anstalt zu Leipzig, 1876.
STUDIATI e DADDI. *Sul tessuto adiposo.* Lo Sperimentale, XLIX.
PERL. *Influenza dell'anemia sulla nutrizione del miocardio.* Virchow's Archiv Bd. 59.
WEISS. *Contributo allo studio dell'anemia.* Gazz. med. prov. ven., Ann. XX.
SANQUIRICO. *Influenza del salasso sulla nutrizione dei tessuti.* Arch. scienze mediche, 1881
PÉRON. *Degenerazione grassa totale del fegato nella tubercolosi sperimentale.* Soc. biologie, 1898.
BAUER. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 7, s. 76.
LEO. *Fettbildung und Fett-transport bei Phosphorintoxication.* Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. IV.
CARBONE. Giornale della R. Accademia di medicina di Torino, an., LIX.
SATA. *Ueber das Vorkommen von Fett in pathologischen Geweben.* Ziegler's Beitr. XXVIII. Bd. Hft 3.

II.

CLINICA PEDIATRICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA

Contributo allo studio dei vomiti ciclici nei bambini (*)

Nota clinica del dott. F. VALAGUSSA (aiuto).

Sono pochi anni che le prime osservazioni concrete su questa forma morbosa fanno parte dei capitoli di patologia infantile. Oggi la letteratura sull'argomento è scarsa e frammentaria; pochi sono i casi clinici pubblicati; brevi sono i cenni che si leggono sui trattati.

La maggior parte degli autori, anzi quasi tutti, attribuiscono al LEYDEN la prima descrizione della malattia ma fino dal 1753 l'AINSLIE e poscia il WARBURG nel 1770 hanno dato descrizioni ben chiare di questa forma morbosa; anzi il WARBURG intitola il suo lavoro nel seguente modo: *De vomitu periodico a cephalea periodica orto: casu quodam ilustrato* ed in esso non soltanto osserva un caso di vomito ciclico ma egli nota i rapporti che esistono fra il vomito ciclico e la cefalea periodica emicranica. Nel 1860 il LOMBARD descrisse in un bambino una nevrosi della digestione caratterizzata da crisi periodiche di vomito.

Le descrizioni di LEYDEN, di MYERHOFF, di MEISL, di REMOND sui vomiti periodici sono ben lungi dall'essere paragonabili a ciò che noi intendiamo per vomito ciclico o ricorrente. Nei casi raccolti dal LEYDEN, dal REMOND e dagli altri il sintoma principale e che accompagnava il vomito, era l'intenso dolore addominale seguito da altre nevralgie.

Il BOAS distingue le crisi gastriche dal vomito periodico, riportando alle prime il sintoma dolore ed ipercloridria ed al vomito periodico la mancanza del dolore e l'ipocloridria.

Come vedremo in seguito la sindrome descritta dal LEYDEN non è certo identica a quel complesso di fatti che noi oggi chiamiamo vomito ciclico, come pure non si deve confondere con quei vomiti, vere crisi gastriche, che hanno per punto di partenza i disordini alimentari (LANGFORD SYMES).

(*) Gli estratti del presente lavoro furono consegnati all'autore il 20 aprile 1901.

Gli autori americani si sono occupati molto dell'argomento e sono essi che hanno portato il maggior contributo sia nella casuistica che negli studi sulla patogenesi della malattia. È certo che le descrizioni date dagli americani della malattia in questi ultimi anni sono le più complete e da esse si comprende bene come il capitolo dei vomiti ciclici debba far parte delle malattie del ricambio materiale e non delle malattie dell'apparecchio gastro-intestinale.

Rachford studiando quel complesso di fatti morbosi che noi chiamiamo uricemia descrive primi fra essi i fenomeni gastro intestinali ed i disturbi nervosi. Egli riporta un caso clinico di un bambino di 5 mesi che presenta gravi disturbi intestinali persistenti anche dopo tutti i tentativi di cambiamenti dietetici. Il diario riportato dal Rachford è la più bella descrizione del quadro clinico Cessata la crisi gastro intestinale il bambino riacquista pieno benessere; molti mesi decorrono di completa salute e solo si osserva un po' di pallore, melanconia ed ipoastenia generale.

Un altro caso riportato dal Rachford si riferisce ad un bambino di 19 mesi che soffriva di attacchi convulsivi seguiti da vomito che si ripetevano con intervallo di varie settimane. I fenomeni persistettero fino all'età di 4 anni, le convulsioni cessarono ma i disturbi digestivi aumentarono per intensità e per frequenza.

Quale la patogenesi di questi fatti? Rachford ne dà la spiegazione ammettendo che lo stato litaemico permetta l'assorbimento della xantina o di un gruppo di leucomaine che agirebbero sui centri nervosi provocando un'epilessia litaemica che si associerebbe all'emicrania ed ai fatti a carico dell'apparecchio digerente; sarebbe appunto da un lato l'acido urico ed i suoi composti e le basi xantoproteiche dall'altro, che andrebbero ad agire localmente sui centri nervosi.

Nel 1898 Whitney ha pubblicato un caso di vomito periodico, che egli per primo denomina vomito ciclico, in un bambino di 8 anni. Fra gli antecedenti ereditari vi è: gotta nel nonno materno, tubercolosi nel padre, grave eredità neuropatica in via ascendente e collaterale (pazzia in una zia materna ed in una sorella, suicidio in uno zio).

Il Solelis nella sua tesi ha fatto il primo lavoro di sintesi che si abbia di questa forma morbosa raccogliendo i vari casi e riassumendo la sintomatologia di questa malattia caratteristica. Nel lavoro del Solelis vi sono riportati dei casi osservati anche dal Comby i quali offrono particolare interesse.

Il Griffith recentemente riporta anch'egli quattro casi del tutto simili a quelli descritti di cui uno lieve, un secondo grave e gli altri due gravissimi finiti con la morte.

Il Rotch, il Gee, il Pepper, il Marcy, l'Holt, il Chaumier riferiscono ciascuno di essi la loro casuistica aggiungendo ad essa quel contributo di ricerche scientifiche indispensabile a dare criteri di positivismo all'osservazione clinica. Riferirò in seguito quelle particolarità che i vari osservatori hanno posto in evidenza in ogni singolo caso e che valgono a condurre il clinico sulla via della diagnosi.

Il Comby in una nota sull'uricoemia dei bambini riporta una serie di casi

di bambini eredo-artritici nei quali si manifestarono le sindromi delle malattie più svariate attribuibili allo stato uricemico e che egli riassume nei seguenti capitoli:

a) *cefalea periodica;*
b) *vomiti ciclici;*
c) *convulsioni;*
d) *albuminuria;*
e) *disturbi urinari;*
f) *dermatosi;*
g) *febbre uricemica, ecc.*

Per le particolarità nosografiche di ogni singolo caso rimando all'interessante memoria del Comby, dal canto mio mi proverò a riunire in una rivista possibilmente sintetica la sintomatologia, le note patogenetiche, le caratteristiche diagnostiche e quanto hanno consigliato i citati autori per la terapia.

Nella generalità dei casi esiste un periodo prodromico che prelude l'insorgere dei vomiti periodici. Questo periodo è breve (10-20 ore) ed è caratterizzato da malessere, inappetenza, svogliatezza, ipoastenia generale, indifferenza per quanto circonda il malato, mutamento del carattere. A questi sintomi se ne aggiungono altri obbiettivi fisici quali, gli occhi infossati e solcati da profonde occhiaie, lingua ricoperta di una patina biancastra, asciutta. Alle voltedolori vaghi o al ventre o all'epigastrio si aggiungono a questo quadro che fanno sospettare l'invasione di qualche malattia grave.

Ad un tratto, e senza cause apparenti, sopraggiunge il vomito, ripetuto, incessante, infrenabile. Le sostanze vomitate sono da prima alimentari, poi nei successivi vomiti si riducono ad una massa liquida, alquanto appiccicaticcia, di colorito giallo verdastro di reazione molto acida e che dà senso di bruciore sulla mucosa boccale del malato. Talora il vomito si produce senza sforzi come nella meningite; il più delle volte conati penosi, che stancano ed abbattono maggiormente i bambini, accompagnano il vomito.

Questo vomito si ripete più volte nelle 24 ore, sia spontaneamente, sia dopo un tentativo qualunque d'ingestione di sostanze o liquide o solide. In un caso riportato da Holt si ebbero 17 vomiti in una notte. Si deve ricordare che l'intolleranza gastrica è assoluta.

Il ventre è di solito retratto, avvallato (ventre a barcaccia), v'è costipazione e le scarse feci che vengono emesse sotto l'azione delle irrigazioni sono putride e vischiose.

Lo stato generale è cattivo; di solito v'è insonnia e delirio, altre volte prostrazione. Il polso è piccolo, irregolare.

Nei casi pubblicati non tutti sono d'accordo sul comportamento della temperatura: essa però non è molto elevata e non sorpassa il 39°. Secondo Whitney nei bambini grandicelli essa può rimanere al normale; secondo Rotch vi sarebbe ipotermia.

La cessazione del vomito si ha bruscamente come l'inizio; la febbre cade ad

un tratto, il vomito cessa, lo stomaco permette la somministrazione di alimenti. Una notte tranquilla tien dietro all'ostinata insonnia.

La durata di ogni crisi è varia dalle 12 ore ai 5 giorni, fino ai venti giorni.

Questo è il quadro classico ordinario della malattia costituito talora dal solo vomito senza che vi siano perturbamenti nello stato generale. COMBY racconta di una malata che continuava ad andare a scuola ed a giuocare.

L'*habitus* dell'ammalato e speciali condizioni di ereditarietà possono modificare il decorso della malattia e dare al quadro clinico una sintomatologia più complessa. In bambini nervosi, figli di neuropatici, di alcoolisti, di epilettici, si hanno facilmente convulsioni all'inizio della crisi precedute o seguite da irritabilità, da insonnia, da ambascia e terrori notturni. I bambini si lagnano di cefalalgia; talora si osservano disturbi vaso-motori caratterizzati da pallore e raffreddamento delle estremità. In questi casi può essere difficile lo stabilire la diagnosi differenziale con la meningite tubercolare: non è impossibile che alcuni dei vantati casi di guarigione di meningite tubercolare appartengano a questo gruppo di malattie del ricambio.

Fra i disturbi a carico dell'apparecchio respiratorio è da notare la dispnea, essa non è infrequente: è una dispnea che ricorda l'astma dispeptica e che si produce senza lesione polmonare di sorta. Talora si ha aritmia cardiaca.

Molti dei bambini affetti da vomito periodico sono dispeptici da lungo tempo: furono mal nutriti nella prima infanzia, sono stati divezzati troppo presto o furono alimentati artificialmente senza seguire le norme scrupolose necessarie a quest'alimentazione. Perciò si trova in loro gastroectasia, ventre grosso meteorico, stimmate di un rachitismo antico, ecc., ecc.

Parrebbe che l'autonomia nosologica della malattia, tenendo conto di questi antecedenti, si dovesse perdere, ma nei vomiti periodici rimangono fermi tre caratteri che secondo il COMBY valgono a differenziarli e sono:

a) la periodicità delle crisi del vomito;

b) la salute eccellente dell'infermo durante l'intervallo di calma;

c) l'inutilità di ogni cura antidispeptica sull'insorgere di nuovi accessi e nel mitigarne la durata e l'intensità.

La diagnosi non si può fare direttamente da un esame obbiettivo dell'infermo ma essa deve farsi tenendo molto conto degli antecedenti ereditari.

I primi accessi di vomito periodico possono, come già dissi, fare pensare alla meningite ed a volte il quadro clinico di essa è pressochè completo. Se dolori addominali accompagnano i vomiti periodici e se vi è febbre, si può pensare a fatti flogistici a carico del peritoneo, siano circoscritti o diffusi. Si può anche sospettare un avvelenamento (uremico, per funghi, per sostanze alimentari guaste, ecc.).

L'anamnesi remota e prossima, come dice il COMBY, sarà la guida migliore per renderci un concetto chiaro della malattia, l'analisi delle urine sarà il mezzo che conduce alla diagnosi clinica.

La prognosi non è grave al momento, essa può divenirlo per l'avvenire a

seconda che la diatesi urica prenda una curva ascendente od una curva decrescente. Le cure profilattiche avranno molta importanza per la prognosi avvenire dipendendo in gran parte da esse il miglioramento della diatesi.

Nei figli o nei bambini nei cui antecedenti risulti positiva la diatesi urica non aspetteremo l'accesso di vomito, o le convulsioni, o l'emicrania per intraprendere la cura profilattica. Whitney dà a questo riguardo delle norme che valgono come profilassi generale e come profilassi negli intervalli degli accessi. Le norme ch'egli dà si possono formulare nel seguente modo: curare il regime alimentare negli intervalli delle crisi, prescrivere dieta assoluta quando esse sopraggiungono, e non riportare gli infermi all'alimentazione normale che gradatamente. Si deve proscrivere la carne, insistere nella dietetica vegetalista, somministrare degli alcalini (salicilato di sodio, bicarbonato potassico, ecc. ecc.), impedire la costipazione.

Comby nel suo « *Esquisse didactique de l'uricémie infantile* », alle norme schematiche del Whitney, aggiunge delle regole per i casi speciali, sia igieniche, che teraupetiche e sopratutto ricorda le norme dietetiche che meglio si addicono ed i rimedi che si possono somministrare con maggiore efficacia.

Questo è in poche parole il riassunto di quanto noi conosciamo su questa forma morbosa che va sotto il nome di vomito periodico o di vomito ciclico o di vomito ricorrente. Il quadro clinico è descritto per intero dai vari autori; il singolo caso potrà presentare delle particolarità nei sintomi dovute a speciali stimmate individuali od ereditarie proprie dell'infermo.

I casi fino ad ora pubblicati di questa sindrome morbosa sono pochi, e la ragione di ciò dobbiamo in parte ricercarla nel fatto, che gli infermi di malattie del ricambio non appartengono agli ammalati che popolano cliniche ed ospedali, ma essi vivono là dove ebbe culla la patogenesi delle loro infermità. Sono perciò in generale malati di clientela quelli affetti da vomito periodico, ed in genere bambini, nei quali si è sempre trascurata la diatesi latente che hanno ereditata. Si comprende ancora come poche siano le ricerche fatte su questi ammalati, le quali valgano a rendere facile la diagnosi e a dare un indirizzo concreto nella terapia, giacchè nei malati di clientela è ben difficile di poter fare degli esami clinici con quel corredo di analisi indispensabili a dare positivismo alla diagnosi.

Dal 1898 ho avuto l'opportunità di osservare alcuni casi di vomito periodico, qualcuno dei quali affidatomi per le cure e per lo studio dal mio maestro Concetti, che mi piace ancora una volta di ringraziare.

Su tre di questi casi ho potuto compiere osservazioni abbastanza complete fino dall'inizio della malattia; su di un quarto caso, che fu l'unico osservato in clinica, per ragioni indipendenti da me, le analisi delle urine da principio non furono nè esatte, nè complete.

Credo interessante riassumere le storie cliniche:

Caso I. — V... N..., di anni 10. Il nonno materno è malato gravemente di gotta. Il nonno e la nonna paterna soffrirono ambedue di artrite; la nonna paterna fu affetta anche da nefrolitiasi. La madre della piccola inferma soffre anch'essa di forme artritiche ed ha in

vari periodi dell'anno rigidità articolari e tumefazione a carico delle piccole articolazioni; le urine della madre, che ho esaminato più volte nell'anno, hanno mostrato sempre un peso specifico piuttosto alto (1024–1029 a 15°) ed un sedimento latterizio sempre abbondante.

Una sorella di 13 anni ha, dall'età di 9 anni, dolori articolari, soffre di cardiopalmo e, malgrado sia mantenuta in condizioni igieniche ottime e si trovi continuamente sotto l'azione degli alcalini, ha artralgie, mialgie alle sure ed ai muscoli intercostali, ha l'articolazione metacarpo-falangica del pollice della mano detra; limitata nei movimenti e con intervalli più o meno lunghi presenta tumefatte le articolazioni radiocarpiche e metacarpo-falangiche.

Non vi è in famiglia eredità neuropatica degna di nota.

La bambina non ha mai avuto malattie gravi; nacque bene e fu allevata con baliatico in casa; divezzata, fu sottoposta ad una dietetica corrispondente all'età; dopo i tre anni la nutrizione, essendo la bambina piuttosto gracile, fu copiosa e si cominciò a darle carne. La bambina digeriva abbastanza bene, solo si ebbe a notare un po' di costipazione intestinale che era vinta o con qualche leggero purgante, o mediante l'applicazione di supposte di glicerina.

Tre anni or sono, nel mese di giugno, in pieno benessere, fu presa all' improvviso da vomito infrenabile, costituito da sostanze alimentari da prima, e successivamente da un materiale viscido verdastro fortemente acido. Nessun sintoma obbiettivo, all' infuori della lingua arida, fuliginosa, del ventre avvallato, leggermente dolente alla palpazione in corrispondenza dell'epigastrio. Qualunque sostanza si desse alla bambina, anche il ghiaccio, veniva vomitata. La crisi durò circa trenta ore, e gli accessi di vomito, che da prima si ripetevano con intervallo di pochi minuti primi, si andavano man mano diradando, lasciando fra di loro un intervallo di qualche ora.

L'alito aveva uno spiccatissimo odore di acetone, le urine scarse, le feci costituite da poche scibale dure, fetide, commiste a muco.

Cessato l'accesso, la bambina chiese subito da mangiare e sopportò molto bene il latte che le venne somministrato.

Riassumerò in un'unica descrizione le norme igieniche e terapeutiche seguite durante il vomito.

Dopo un periodo di quiescenza di circa due mesi, l'accesso di vomito si ripetè con sintomi identici a quelli descritti; a questo secondo accesso tenne dietro un terzo con solo un intervallo di 15 giorni; ne seguì un quarto e poi un quinto.

Ciò che a prima vista sembrava strano in questo succedersi di accessi era che l'accesso compariva nel maggiore benessere, quando l'appetito era addirittura vorace e quando le funzioni intestinali si compivano bene.

I primi esami delle urine furono praticati molto sommariamente: in esse non fu riscontrata albumina, forte quantità di acetone sulla fine dell'accesso.

L'esame del vomito non fu fatto.

La bambina fu sottoposta ad un regime alimentare costituito essenzialmente di latte, farine alimentari, carne di pollo. Si dette acqua di Karlsbad e si somministrarono altri alcalini.

Si ebbe un primo intervallo di quiescenza piuttosto lungo, e solo nel febbraio del 1899 si ripetè con sintomi identici l'accesso di vomito. Durante il periodo di calma la bambina stette benissimo, solo si notava in lei la lingua sempre un po' patinosa, una svogliatezza notevole nell'applicarsi allo studio e la tendenza a risparmiarsi ogni lavoro ed ogni esercizio corporeo.

Quest'accesso fu l'inizio di un secondo periodo di vomito ciclico che con intervalli differenti e con durata diversa ricomparve per circa tre mesi. Nel luglio il vomito riapparve incoercibile ed uno degli accessi durò per oltre tre giorni.

Si esaminò di nuovo l'urina e si osservò: peso specifico alto (1026); traccie d'albumina, acetone in quantità, indacanuria; la reazione della muresside appena evidente. Nulla

nel sedimento. Dall'analisi chimica del vomito risultò: acidità notevolissima; reazione di Günzburg negativa; reazione di Uffelmann molto evidente; tracce d'urea; assenza di peptone. L'esame microscopico del sedimento del vomito non presentò nulla di interessante: qualche cellula di sfaldamento della mucosa, trachee di sostanze vegetali, granuli d'amido, corpuscoli di grasso, ecc., ecc.

A questo secondo periodo di vomito tenne dietro una calma completa per oltre otto mesi; la bambina stette apparentemente bene, persistette l'impatinamento della lingua e lo stato d'ipoastenia. Durante l'intervallo di quiescenza furono esaminate le urine tre volte; d'importante, a differenza delle analisi fatte durante gli accessi, notai reazione della muresside evidentissima, l'acido urico determinato col metodo di Salkowski fu una volta di gm. 0. 639, una seconda di gm. 0. 727. Traccie appena apprezzabili d'indacano nella seconda analisi. Non si svelò nè albumina, nè acetone; reazione di Gerhardt negativa.

Nel marzo del 1900 si ebbe un terzo attacco di vomito; la crisi questa volta fu brevissima, durò poche ore, e dopo ogni accesso di vomito la bambina chiedeva subito da mangiare; ma il desiderio di cibo non era assecondato dalla tolleranza gastrica e subito veniva restituito. Quest'accesso fu accompagnato da cefalea piuttosto intensa che persistette per due giorni dopo la cessazione del vomito.

Presenza d'acetone, di acido diacetico, di acido β-ossibutirrico (determinato col metodo polariscopico di Külz), nelle urine.

Dal marzo 1900 ad oggi non si è presentato più alcun accesso; la bambina che si trova sempre sotto un regime dietetico speciale e sotto l'azione degli alcalini ha migliorato molto nello stato generale, migliore è la sanguificazione e la crescita media in peso. Fa moto regolare, ginnastica svedese e non è sottoposta a lavoro intellettuale eccessivo. Di anormale in tutto questo tempo non ho osservato che qualche leggiera cefalea frontale, in ispecie di sinistra: si tratta di dolori abbastanza lievi, tanto tollerabili che la bambina continua la sua vita ordinaria.

Caso II. — T... Elvira di anni sei e mezzo. Ha il nonno artritico con sofferenze abbastanza gravi; la nonna materna soffrì di artrite deformante e ne morì; padre neurastenico.

La bambina allevata dalla madre e svezzata a 15 mesi fu sottoposta ad una dietetica disordinata costituita da carne fritta, legumi, vino diluito e molto pane che la bambina prediligeva in modo speciale. La stitichezza che già si aveva durante il periodo d'allattamento materno divenne al divezzamento più ostinata e si alternava con periodi di diarrea in cui emetteva feci verdastre e fetide. In questo periodo non ebbe mai vomiti, ma aveva febbre elevata. A quattro anni stette a letto per un mese con febbre, diarrea, vomito; questa malattia fu ritenuta un'infezione tifosa. I genitori dicono che dopo questa malattia i disturbi gastro-intestinali, di cui soffriva la bambina, mutarono di carattere, e mentre da prima cominciavano con la diarrea ora si iniziavano con la stitichezza. La stitichezza è l'inizio dei periodi di vomito: questi vomiti sono poco abbondanti, ma frequenti, spontanei e procurati dopo l'ingestione anche di sola acqua. Le materie vomitate sono di colorito giallastro, filanti, non fetide. Durante l'accesso la stitichezza persiste ostinata, le feci emesse sotto l'azione del clistere sono molto fetide e l'alito della bambina ha un intenso odore di acetone. La famiglia dice *che il fiato puzza di latrina.* La lingua è secca, patinosa; la bambina accusa lieve cefalea che precede di poco e sussiste durante l'accesso. Questi disturbi perdurano per circa 6 giorni, poi a poco a poco la bambina si rimette e chiede con gran desiderio di nutrirsi. Gode di perfetta salute per circa un mese; ma la lingua resta sempre impatinata, ad intervalli si risente l'odore speciale dell'alito e poi, con gli stessi sintomi e senza cause apprezzabili, ricomincia il vomito.

Sottoposta ad una cura opportuna dal marzo del 1900 ad oggi gli accessi si sono andati diradando e dal novembre non ebbe che un lieve accesso, nel gennaio 1901 che durò poche ore.

Da quest'epoca ad oggi attacchi di vomito non se ne sono più avuti: ad essi è seguita

una lieve colite ciclica accompagnata da febbre che dura da 4-6 giorni e che guarisce temporaneamente senza cure speciali.

Si può dire che in questa bambina tutta la sindrome abbia consistito nel vomito; nulla di anormale si ebbe a riscontrare a carico dell'apparecchio respiratorio e circolatorio. Il polso è stato frequente ma pieno e gli atti respiratorii erano, anche durante gli accessi, in rapporto con la temperatura che raggiungeva un massimo di 39° circa.

Le analisi praticate sulle urine di questa bambina non sono, come già ebbi a dire, complete, e ciò per ragioni indipendenti dalla mia volontà. La quantità delle urine durante il vomito è stata sempre scarsa (400-450 cmc. nelle 24 ore), di peso specifico alto (1026-1028 a 15°); assenti le sostanze riducenti i sali di rame; albumina assente; spiccata reazione dell'indacano e dell'acetone; urea per cmc. 5 = 16,65. Nessun elemento figurato nel sedimento.

L'esame del vomito ci ha permesso di rilevare l'assenza dell'acido cloridrico (reazione di Günzburg); molto spiccata invece la reazione di Uffelmann per l'acido lattico; positiva la reazione dei peptoni. Acidità totale 4 %.

Durante il periodo di tregua e quindici giorni dopo l'accesso di vomito fu ripetuta l'analisi dell'urina e si trovò abbassato il peso specifico (1020), manifesta la reazione dell'indacano; scarso deposito cristallino precipitando l'acido urico con HCl; l'urea per 5 cmc, si è portata a 15,13. Niente nel sedimento.

Nell'accesso ripetutosi nel gennaio del corrente anno si potè fare di nuovo l'analisi e del vomito e dell'urina; nulla di particolare si riscontrò nel primo in più di quanto si disse; nell'urina si osservarono fatti anch'essi analoghi a quelli veduti precedentemente: scarsa la quantità, alto il peso specifico, positiva la reazione dell'indacano; presenza di notevole quantità d'acetone e di acido diacetico (reazione di Gerhardt); scarsissimo acido urico nelle urine.

Le urine esaminate durante la comparsa della colite presentarono caratteri identici a quelli osservati per le urine durante l'attacco di vomito, ossia: peso specifico alto, scarsa la quantità, acetonuria, diaceturia, indacanuria. Quantità di acido urico appena apprezzabili (0.17 metodo di Salkowski).

Questo terzo caso, che riporto, mi fu comunicato gentilmente da un collega e potei osservarlo per due volte ed assistere a due attacchi successivi con intervallo differente; vidi il bambino varie volte durante la quiescenza del male.

Caso III. — A. G., di anni cinque e mezzo. Nonno materno gottoso fino dall'età di 18 anni; madre soggetta ad emicrania cronica ed emissione di quantità notevole di acido urico libero nelle urine. Padre sofferente di dolori reumatoidi. Nella famiglia della nonna materna v'è diabete, sciatica, calcolosi renale. Il bambino allevato regolarmente da una balia fu svezzato a 13 mesi: a 14 mesi per errori dietetici ebbe una gastro-enterite acuta assai grave, dalla quale residuò una colite cronica con esacerbazione nei mesi estivi caratterizzata da emissione di pseudo-membrane. A due anni, nell'estate, la colite si riacutizza tanto da richiedere un trattamento molto energico sia dietetico che medicamentoso; il bambino migliorò solo dopo una dieta rigorosa di latte d'asina e dopo una lunga serie di lavande intestinali con soluzione di nitrato d'argento.

In questo periodo di tempo il bambino presenta sintomi di rachitismo. A due anni e mezzo, nell'inverno, si ha il primo attacco di vomito. Preceduto da vertigine comparve il vomito, la febbre durò sei o sette giorni con un massimo di 38°.2; il vomito fu poco accentuato. Nell'estate, a tre anni, nuovo attacco di colite muco-membranacea; nell'inverno a tre anni e mezzo attacchi frequenti di vomito che cominciarono sulla fine di dicembre e si ripeterono alla distanza di un mese l'uno dall'altro fino al principio dell'estate. Cogli attacchi di vomito si svolgeva quasi completamente il quadro della malattia; ma i singoli attacchi presentavano differenze per il predominio di qualche sintoma. Il bambino in questo periodo di tempo si alimentava di latte, uova, minestre condite con burro, piccolissime

quantità di carne, erbaggi, non prendeva mai nè vino, nè brodo. Nell'estate successiva si ebbe un'altra riacutizzazione di enterocolite, più mite delle precedenti; nell'inverno, sulla fine di dicembre, nuovo attacco di vomito. Dopo questo nuovo periodo di malattia si modifica ancora la dieta togliendo il burro e restringendo la somministrazione di alimenti grassi in genere.

Passarono sei mesi senza osservare nuovi attacchi e così si giunse all' estate in cui si presentò un periodo brevissimo di vomito, come pure fu lieve e breve l'attacco di enterocolite. In questo periodo di tempo prese *uricedina* e cartine di bicarbonato sodico e magnesia. Modificata ancora la dieta il bambino è alimentato come un vero vegetalista; si aboliscono del tutto i grassi e si dà frutta. Malgrado questo regime e la cura alcalina nell'autunno si ha un nuovo attacco molto grave di vomito accompagnato da anasarca. Alla distanza di un mese si riproduce un altro attacco in cui il sintoma predominante è la tetania.

L'esame obbiettivo dell'infermo, all'infuori di quanto ho detto, riesce privo di sintomi.

Le analisi delle urine fatte sia durante l'attacco che nel periodo di benessere mostrarono che all'inizio del vomito non v'era nè acetone, nè acido diacetico, solo una piccola quantità d'indacano; ma dopo le prime 24 ore di digiuno comparve l'acetone nelle urine e si sentì nell'alito l'odore caratteristico; abbondante è l'indacano, spiccata la reazione di Gerhardt. La quantità nelle 24 ore è scarsa. La reazione dell'urina è sempre durante gli attacchi e malgrado la somministrazione di alcalini, intensamente acida. Solo con dosi veramente notevoli di alcalini dati per bocca e per clistere si è riusciti a mantenere alcalina l'urina. In uno degli attacchi si è notata un'albuminuria che durò poco più d'un giorno, raggiungendo l'1 $^{0}/_{00}$, mentre contemporaneamente si notava notevole quantità di acido diacetico e d'acetone. Nel sedimento si osservò qualche cellula bianca del sangue e scarse emazie ben conservate. L'albumina si ridusse a traccie il giorno seguente e scomparve al terzo giorno. *In quest'attacco non si ebbero mai edemi.*

Nulla di interessante si osservò dall'analisi del vomito.

Altre particolarità importanti presentate da questo infermo e che rientrano nella sindrome generale della malattia le riferirò in seguito.

Caso IV. — L..... Saffo, di anni sette. Nonno e nonna paterna morti per emorragia cerebrale: sembra che il nonno soffrisse di dolori non ben precisabili. Il padre è artritico; alquanto neurastenico. La bambina fu allevata regolarmente dalla madre. Stette sempre bene fino all'età di tre anni in cui ebbe un'enterite acuta di cui guarì, con opportune cure, dopo un mese di malattia. Due anni or sono, (Marzo 1899) in pieno benessere, preceduto da formicolii agli arti inferiori, fu presa improvvisamente da vomito. I conati di vomito con emissione di scarso liquido filante, non fetido, si succedettero a brevi intervalli l'uno dall'altro con un progressivo aggravamento. Fatti convulsivi gravi accompagnarono uno degli accessi consistenti in contrazioni cloniche dei muscoli degli arti, flessione forzata delle dita delle mani, estensione degli alluci, opistotono, incoscienza, mancanza di reazione pupillare. Quest'attacco convulsivo durò circa due ore: vi fu lieve reazione febbrile (38°,4). Respirazione dispnoica, polso piccolo, compressibile, frequente.

Un collega, chiamato d'urgenza, si riserbò ogni giudizio diagnostico e fece prognosi infausta. Vidi la bambina un'ora dopo l'inizio dell'attacco e constatai i fatti obbiettivi sopra riferiti. I bagni caldi ripetuti, i preparati bromici, le irrigazioni intestinali portarono gradatamente la bambina al miglioramento dei fatti nervosi generali.

Dopo tre ore dall'attacco convulsivo ricominciò il vomito che continuò infrenabile per tre giorni e riacutizzantesi ad ogni tentativo di somministrazione di acqua e di alimenti.

Dopo quest'accesso la bambina stette bene per tre mesi, dopo i quali, accompagnato da intensissima cefalea, si ripetè l'attacco di vomito. Questo secondo attacco fu breve, non durò che 24 ore, residuò però per oltre otto giorni l'intensa cefalea che costringeva la piccola inferma a vivere al buio per molte ore del giorno. Cessato il vomito l'appetito divenne subito vorace e, malgrado la cefalea, la bambina si nutriva volontieri ed abbondantemente. Un terzo attacco di vomito, sempre accompagnato da cefalea, si ripetè sette mesi or sono,

però fra i due attacchi di vomito precedenti la bambina continuò ad avere mali di capo, ricorrenti ogni 15-20 giorni, fugaci, localizzati ad una metà della fronte (a sinistra) ma molto intensi.

L'ultimo accesso di vomito fu brevissimo; non durò che poche ore e non fu grave. Da esso residuò una cefalea che durò per due giorni.

È da notare che in tutto questo periodo di tempo la bambina fu tenuta a dieta speciale e le furono somministrati generosamente gli alcalini.

Da sette mesi a questa parte non si ebbe più vomito. La bambina gode apparentemente di ottima salute, mangia con voracità, le sue funzioni gastro-intestinali sono normali, ma con intervallo di 8-10-20 giorni è presa da cefalea intensa che colpisce in ispecial modo la metà sinistra della fronte; questi attacchi di cefalea sono talora brevi, di poche ore (6-8 ore), il più delle volte durano le 24 e le 48 ore.

Nulla d'int ressante all'esame obbiettivo.

L'esame del vomito fu fatto ad ogni accesso e nulla d'interessante potei rilevare. L'acidità intensa era data da acido lattico, debolissima la reazione di Gunzburg; presenza di peptoni nelle prime materie vomitate; assenza nel liquido vomitato alla fine dell'attacco. Due volte riscontrai pigmenti biliari.

Le urine scarse sino dall'inizio del vomito, furono scarsissime durante l'attacco convulsivo e durante le prime 12 ore che lo seguirono (nelle 24 ore emise 370 cmc. d'urina); reazione intensamente acida, peso specifico alto (1026-1030); leggera albuminuria che non raggiunse l'1 per mille nelle prime 24 ore che seguirono l'attacco e persistette per tre giorni dopo, tendendo a scomparire gradatamente. Dopo poche ore dall'attacco cominciò un'abbondante eliminazione d'acetone già apprezzabile dall'odore dell'alito della bambina. La reazione di Gerhardt molto spiccata; indacanuria notevole. La reazione della muresside appena appariscente. Presenza di acido β-ossibutirrico (metodo di Külz).

Le analisi delle urine ripetute più volte durante il periodo di benessere non rilevano che deboli quantità d'indacano e a vari intervalli quantità più o meno notevoli di acido urico (0,96 - 0,88 - 1,03 - 1,41 metodo di Salkowski).

Su questa inferma potei fare alcune ricerche frammentarie sull'eliminazione dell'azoto, sia in un periodo precedente l'attacco, sia all'indomani della cessazione dell'attacco.

Si ebbero le seguenti cifre riportate alla quantità giornaliera di urina eliminata.

22 giorni prima dell'attacco (2° attacco): quantità di urina 1100 cmc. nelle 24 ore:

N totale = 20.17 (metodo Kjeldal)
N ureico = 17.20 (metodo Regnard)
N. come NH_3 = 0.74 (metodo Schlösing)

All'indomani dell'attacco: quantità d'urina 410 cmc.:

N totale = 13.36
N ureico = 10.9
N come NH_3 = 1.3.

Un secondo dosaggio fu fatto prima e dopo il terzo attacco che fu di poche ore.

40 giorni prima dell'attacco su 1095 cmc. d'urina delle 24 ore:

N ureico = 21.4 gr.
N come NH_3 = 0.66 gr.

13 giorni prima dell'attacco 980 cmc. d'urina:

N ureico = 19.9 gr.
N come NH_3 = 0.97 gr.

All'indomani dell'attacco 485 cmc. d'urina:

N ureico = 7.10 gr.
N come NH_3 = 1.2.

Riassunti in tal modo i sintomi clinici di ciascun caso riferirò in breve quei fatti che più particolarmente valgono a meglio spiegare la sindrome complessa di questa malattia ed alla quale non sempre si addice con esattezza la denominazione datale di vomito periodico, vomito ciclico o ricorrente.

L'attacco di vomito è preceduto qualche volta da un cambiamento di carattere, sia perchè i bambini divengono eccitati, sia perchè subentri in essi una apatia notevole per ciò che li circonda. Nel bambino descritto come caso n. 3, alcune volte l'attacco cominciava improvvisamente col rifiuto del cibo, altre volte presentava dei brividi persistenti lungo il rachide e nelle regioni scapolari. In alcuni casi non si hanno mai convulsioni col vomito, in un caso (4) si può dire che l'attacco convulsivo rappresentasse la parte più imponente del quadro clinico. Durante il periodo dell'attacco vi sono intervalli di sonnolenza alternati ad intervalli di eccitazione con loquacità, vivacità nell'immaginazione ed in particolar modo associazione tumultuosa d'idee talora concatenantisi, talora disparate.

V'è sempre fotofobia. Spesso vi è cefalea solitamente frontale (casi 3-4); altre volte i malati da me osservati hanno accusato un senso di semplice vuotezza al capo; il dolore più vivo di capo è di solito a sinistra comprendendo alcune volte anche la regione temporo-parietale. In uno degli ultimi attacchi, il malato n. 3 presentò un accenno di tetania limitata alla semplice contrattura in estensione degli alluci. Nell'ultimo attacco avuto (marzo 1901) la tetania fu più pronunciata e la contrattura si estese ai muscoli degli arti inferiori, con piede varo equino, sintoma del facciale, subdelirio, dolori vivissimi per i quali il bambino chiedeva che gli venissero amputati i piedi.

In quest'attacco il sintoma vomito si può dire che non esistesse.

In altra malata (n. 4) la forma descritta clinicamente come vomito periodico non esiste più, essa è sostituita dall'emicrania sinistra con tutti i suoi sintomi (periodicità, miosi o midriasi dal lato dolente, disturbi vasomotori a carico della cute, ecc., ecc.).

In alcuni attacchi (malato 3°) ho osservato edemi che alle prime manifestazioni si limitarono al turgore delle palpebre ed al gonfiore delle mani e dei piedi.

In un attacco, quello più grave, l'anasarca si diffuse a tutto il corpo. Nei singoli attacchi adunque anche questo fenomeno si è mostrato vario per intensità rimanendo in alcuni appena accennato in altri molto accentuato e mentre l'anasarca esisteva la tetania era appena manifesta o mancante.

A proposito di quest'anasarca è bene rammentare alcuni fatti che risultano dal diario clinico. Si può dire che gli edemi, quando si presentano, siano i prodromi del male giacchè si osservano, più o meno limitati, prima del vomito e non sono cessati che quindici giorni dopo l'attacco. Essi non si possono mettere in rapporto con una alterazione rilevabile all'esame clinico completo. Non si presentano come gli edemi da stasi ma come gli edemi dei nefritici acuti (inizio dalle palpebre); è però opportuno notare che quando si ebbe vero anasarca l'infermo presentò un polso debole, frequente, compressibile. Non possono essere messi in rapporto

con la cura perchè la cura fu sempre la stessa nè, ripeto, la gravezza di essi è stata proporzionale alla gravezza degli altri sintomi. L'esame chimico e microscopico delle urine fatto ripetutamente, sia al momento della comparsa degli edemi, sia quando essi erano al massimo non fece vedere mai sostanze anormali in essa, e l'esame del sedimento non rilevò al microscopio elementi patologici. Ciò che è più strano che negli attachi di vomito in cui si presentò l'anasarca, non si rilevarono mai quelle quantità di albumina che si osservarono in altri attacchi in cui l'anasarca non c'era.

La temperatura s'innalza fino da principio di uno o due decimi; cresce dal secondo al quarto giorno fino a raggiungere una temperatura di 39° al massimo; ridiscende alla norma in due o tre giorni negli attacchi più lunghi.

La durata degli attacchi, come risulta dalle storie cliniche, ha oscillato fra le poche ore ed i sette o gli otto giorni: giova notare che mentre con le continue cure a cui gli infermi erano sottoposti, gli attacchi si sono trasformati nei sintomi, la loro comparsa ciclica si è mantenuta caratteristica in quasi tutti i casi, ma la durata è stata sempre più breve.

Il vomito cessa sempre all'improvviso ed appena cessato il bambino chiede da mangiare: ma sceglie i cibi e se non è contentato nella scelta, il vomito può ricominciare.

Come abbiamo veduto in alcuni degli attacchi il vomito può essere appena accennato o non esistere affatto, ma però esiste l'anoressia che persiste alcune volte fino a 12-18 ore.

La lingua è di solito patinosa prima dell'attacco, essa è arida fuliginosa durante e non diventa pulita che pochi giorni dopo la cessazione completa dell'attacco.

Solo in un caso (3) la lingua si è sempre mantenuta buona anche quando il quadro della malattia presentava i sintomi più gravi.

Le condizioni dell'intestino sono sempre state discrete: il ventre chiuso, le feci scarse commiste talora con lievi quantità di muco venivano difficilmente emesse spontaneamente. In nessun caso osservai diarrea.

Il vomito negli attacchi gravi ha presentato qualche traccia di sangue alterato; di solito esso è costituito da masse di muco vitreo, colorite in giallo, od in giallo verdastro dai pigmenti biliari fra cui nelle prime emissioni si trovano particelle più o meno abbondanti di sostanze alimentari. È ovvio che i caratteri del vomito mutano a seconda della pienezza o della vuotezza dello stomaco.

In ogni singolo caso ho riferito i risultati dell'analisi delle urine. La quantità è piuttosto scarsa quando esistono i vomiti, ma essa può essere modificata e divenire abbondante mediante le cure opportune. È da notare che una diuresi abbondante è l'accenno alla prossima fine dell'attacco; la quale è anche annunziata dalla diminuzione dell'acidità delle urine e dalla tendenza di esse a divenire alcaline per effetto della somministrazione di sostanze medicamentose. Tutti questi fatti si osservano ancor prima che l'ammalato cominci a chiedere gli alimenti.

Il polso è piccolo, frequente di solito per divenire frequentissimo negli at-

tacchi più gravi, depresso, compressibile, filiforme. Nei vari attacchi avuti dalla bambina riportata come quarto caso notai al riacutizzarsi della malattia aritmia notevole del polso con intermittenze nel battito talora di qualche secondo.

Il respiro è stato sempre frequente; molto dispnoico negli attacchi più gravi e profondo: questa dispnea era a parossismi. Nel caso n. 3 l'accentuazione della dispnea era accompagnata da eccitazione cerebrale; ma anche nei periodi di assopimento il respiro era sempre frequente. In quegli attacchi in cui mediante le cure opportune cominciate ai prodromi si è potuta mantenere costantemente alcalina l'urina, malgrado la presenza di acido diacetico e di acetone la dispnea è mancata, cosicchè si può essere certi ch'essa è l'effetto dell'intossicazione acida. Non possiamo dire altrettanto della tetania che nel caso terzo è stata in questi attacchi molto più forte.

La durata dell'attacco è varia e tanto nei casi da me descritti, quanto in quelli riferiti da Holt, da Whitney, da Rotch, da Snow, da Gee, da Rachford, da Solelis, da Comby, da Griffith, varia dai molti giorni alle poche ore. Io credo che la durata e la frequenza degli attacchi si modifichi col sottoporre gli ammalati a cure opportune e nei casi studiati ne ho avuto di ciò la conferma. È certo però che essi presentano un decorso ciclico di due, tre ed anche di sei mesi qualora gli infermi siano lasciati a sè. Più d'una volta potei scongiurare un attacco con la somministrazione pronta di un purgante; un'altra volta nel caso terzo si ebbe un attacco abortivo mediante la somministrazione di alcalini ad alte dosi.

Quale la patogenesi di questa malattia?

I vari autori non sono concordi sulla denominazione di questi vomiti ed alcuni di essi li hanno denominati *vomiti periodici*, altri *vomiti ciclici*, altri *ricorrenti*, altri *persistenti*, ciò che sta a dimostrare che la malattia presenta qualche differenza anche nella manifestazione del suo sintoma principale. Se noi però leggiamo le storie cliniche riportate dagli autori americani e francesi ci convinceremo facilmente come al sintoma vomito stanno congiunti molti altri sintomi che talora sono l'unica manifestazione dell'attacco. Oltre a questi fatti nei casi che ho potuto studiare mi è stato possibile di vedere in alcuni la scomparsa del vomito e l'apparire ricorrente di altre manifestazioni (cefalea emicranica, colite).

Ciò sta a dimostrare che l'attacco si può trasformare e che in esso il vomito non è che il sintoma più comune e forse per la prognosi avvenire, il meno grave.

Se noi ricordiamo l'anamnesi remota di questi piccoli infermi vediamo ch'essi discendono sempre da gottosi: talora alla diatesi urica si associa un'eredità neuropatica.

La malattia non s'inizia mai prima dei tre anni, ossia comincia nel periodo in cui alla rigorosa dietetica semiliquida, poco ricca di sostanze azotate e molto ricca di sostanze idrocarbonate, succede una dietetica in cui le sostanze azotate e quelle ricche di nucleine prendono il sopravvento. I bambini colpiti appartengono sempre alle classi agiate dove la tendenza alla sopraalimentazione è un fatto costante.

L'eredità neuropatica credo che abbia poca influenza sulla patogenesi degli

attacchi e forse non varrà che a modificarne alcuni dei sintomi. All'eredità gottosa si deve invece attribuire la maggiore importanza tanto è vero che trattando gli infermi come gottosi si riesce a mitigare alcuni sintomi dell'attacco, ad abbreviarne la durata ed a diminuirne il numero fino ad avere dei periodi di calma di molti mesi.

Il vomito ricorrente dei bambini deve considerarsi come un attacco di gotta larvato, come un equivalente dell'attacco gottoso, al modo istesso come equivalenti di attacco gottoso, si debbono considerare la cefalea periodica, le convulsioni, le albuminurie, le febbri uricemiche, ecc., riportate dal Comby come sintomi dell'uricoemia infantile.

Quale è la causa immediata del vomito? Nei veri casi di vomito ricorrente non si riesce a trovarla; in alcuni casi descritti dal Fenwick, dal Symes, dal Gee, errori dietetici avevano preceduto la comparsa del vomito; nei malati del Griffith in un sol caso l'errore dietetico aveva preceduto l'attacco di vomito. Nei casi da me descritti nessun errore dietetico speciale precedeva la comparsa del vomito; i bambini affetti da questa malattia da me osservati erano voraci, insaziabili ed a volte ho potuto constatare che il vomito era preannunciato da una voracità maggiore. Naturalmente le famiglie che regolavano la dieta degli infermi, malgrado questi chiedessero insistentemente da mangiare non aumentarono mai, per paura del ripetersi delle crisi, la dietetica ordinaria.

Ho già detto che Rachford attribuisce ai vomiti ricorrenti un'origine tossica; le analisi fatte da Holt sulle urine nei casi da lui descritti appoggiano questo concetto. Griffith opina che i vomiti ricorrenti siano originati da una neurosi probabilmente di origine tossica ma alla quale è connessa un'alterazione del metabolismo. Chaumier non si pronuncia e si limita a mettere in evidenza che nel suo caso esisteva albuminuria.

Dalle analisi delle urine fatte nei casi da me studiati esistono alcuni componenti anormali di cui è bene considerare la genesi. Questi sono: l'acetone, l'acido diacetico, l'acido β ossibutirrico, l'indacano che in quantità più o meno notevole si sono ritrovati nelle orine dei quattro bambini. Inoltre la reazione della muresside dopo precipitazioni con acido idroclorico non svela che traccie di acido urico durante il periodo degli attacchi.

In quei casi di Griffith e di Comby, in cui un esame di urine è stato fatto, si accenna alla presenza dell'acetone nelle urine ed il Griffith interpreta questo fatto anormale, o dovuto all'alterato ricambio, o quale esistenza di una tossiemia.

Dalle storie cliniche sopra riferite ci risulta che la comparsa dell'acetone nelle urine si è osservata nelle prime 24 ore dall'inizio dell'attacco, ossia solo quando per l'assoluta anoressia s'iniziava un periodo di digiuno. Al tempo stesso si osservò la reazione di Gerhardt, col percloruro di ferro, che si è andata sempre accentuando col protrarsi dell'attacco di vomito.

Ormai è noto a noi che una grande quantità d'acetone e di acido diacetico nell'urina sono prodotti specifici del consumo dell'albumina del corpo. Cosicchè a noi basterebbe per spiegarne la presenza nelle urine il solo temporaneo digiuno. Le ricerche numerose sul digiunatore Cetti e del Luciani sul digiunatore Succi sono esse la miglior controprova alla interpretazione dei fatti.

Ma se col semplice digiuno noi possiamo trovare ragione della presenza nelle urine di componenti anormali non riusciamo a spiegare il fenomeno del vomito.

Il sangue, nell'unico caso in cui potei esaminarlo, caso 4°, lo trovai debolmente acido e questa perdita di alcalescenza del sangue doveva stare appunto in rapporto con un passaggio di acidi nella sua massa. Questo fatto trova analogia in ciò che avviene per il coma diabetico in cui l'aumento dell'acetone, la secrezione dell'acido diacetico e dell'acido β-ossibutirrico rappresentano gli indici dell'intossicazione acida che ha colpito l'organismo.

Noi sappiamo (Gähtgens) che l'introduzione di acidi nel cane e nell'uomo impedisce la trasformazione dell'ammoniaca e l'acido fissa l'ammoniaca stessa. Questa combinazione chimica sembra dovuta ad un'azione auto-protettrice dell'organismo, poichè, se gli acidi circolanti non disponessero di ammoniaca per fissarsi, andrebbero a sottrarre alcali fissi e ciò con grave danno dell'organismo.

Le poche ricerche che ho potuto eseguire sul ricambio dell'azoto nel caso clinico n. 4, ci dimostrano tre fatti, che: la quantità assoluta dell'azoto totale diminuisce dopo l'attacco, che l'azoto ureico diminuisce anch'esso, e che aumenta l'eliminazione del l'NH_3 notevolmente.

Abbiamo ancora veduto che durante l'attacco non vi è acido urico precipitabile e appena dimostrabile con la reazione della muresside, mentre durante i periodi di quiescenza delle crisi l'acido urico si trova nelle urine in tutti i miei casi in quantità differenti talora notevoli.

Le classiche ricerche di Schmiedeberg sulla formazione dell'urea dall'ammoniaca ci portano anche in questo capitolo di patologia del ricambio a renderci conto della sorte che l'azoto subisce dopo gli attacchi di vomito. Schmiedeberg ritiene che l'urea si formi nell'organismo per la combinazione di CO_2 con NH_3 ed in ricerche sugli animali trovò che l'NH_3 introdotta legata con un acido forte o non si trasforma in urea o si trasforma in piccolissima parte.

Nel coniglio il sale ammoniaco si trasforma in urea, perchè essendoci molto alcali nella sua alimentazione, si mette a disposizione (Salkowski citato da von Noorden) dell'HCl del sale ammoniaco, e l'NH_3 si libera per la formazione di urea.

Ora nel caso nostro per il fatto dell'intossicazione acida, gli acidi formatisi avendo grande affinità per l'NH_3, debbono impedire la sintesi del CO_2 con NH_3 e trovarsi così diminuito di molto il valore dell'urea eliminata.

Nei casi nostri non soltanto ci troviamo nel caso dell'introduzione dell'NH_3 legata ad un acido forte, come avveniva per i carnivori serviti da esperimento, ma per l'anoressia completa ci troviamo dinanzi alla mancata introduzione dell'alcali e perciò la saturazione degli acidi circolanti e la formazione di urea deve essere fatta per un periodo talora di molti giorni a spese dell'organismo.

Ora mi sembra naturale che in questa sottrazione di alcali, oltre che l'alterazione di tutto il chimismo, si debba avere una temporanea, transitoria alterazione di quei sistemi che più facilmente risentono l'azione anche dei minimi stimoli e primo fra essi il sistema nervoso.

Stabilito con una certa probabilità che il complesso dei fenomeni osservati

clinicamente sono la conseguenza di un'intossicazione acida, ci rimarrebbe a spiegarci la genesi e la natura del veleno che va a colpire il protoplasma provocando la distruzione degli albuminoidi dell'organismo.

Qualunque sia il veleno che provoca l'acidosi noi dovremo tenere fermo il concetto di von ENGEL, ossia che: l'individualità del paziente e dell'agente patogenetico siano i due fattori che influenzano l'eliminazione di acetone, di acido diacetico e di acido β-ossibutirrico.

Ricerche chimiche sulle feci e sulle urine in questi soggetti e studi più completi sul ricambio materiale dovrebbero essere fatti, ma l'ambiente in cui vivono e le condizioni di agiatezza di questi malati ci costringono ad analisi frammentarie, dalle quali non possiamo studiare a fondo la patogenesi della forma morbosa.

Dalle determinazioni fatte dall'HOLT, dal COMBY, dal GRIFFITH e da queste mie, credo si possa trovare una spiegazione abbastanza semplice dei sintomi che si riscontrano nei vari attacchi di vomito ricorrente e nelle forme atipiche di esso.

Che l'attacco di vomito sia una conseguenza di un'intossicazione acida e non la causa, lo dimostrano molto direttamente le analisi delle urine fatte nei casi in cui l'attacco si è limitato alla semplice emicrania, alla tetania, a leggiere coliti. Orbene, nei bambini riportati nei casi 2-3-4, ho riscontrato sempre l'acetone, l'acido diacetico abbondantemente, e nei casi 2-4 più o meno spiccata la reazione dell'acido β-ossibutirrico dopo una di queste crisi in cui il vomito non era comparso affatto.

A me sembra adunque di avere raccolto elementi sufficienti per poter ritenere questa sindrome, che va sotto il nome di vomiti periodici, come causata da un'acidosi e che l'alterato metabolismo non è, come vorrebbe il GRIFFITH, causa delle crisi ricorrenti, ma ne è l'effetto diretto.

La presenza nelle urine di quantità d'indacano differenti si spiega con la semplice stasi fecale e con la consecutiva putrefazione dell'albumina nell'intestino.

In quanto alla diminuzione od all'assenza dell'acido urico nelle urine io non saprei darne una spiegazione: se in oggi dominassero ancora i concetti di GARROD sulla gotta, potremmo applicarne la sua teoria per spiegare i fatti, ma oggi le ricerche più precise di EBSTEIN, di PFEIFFER, di VOGEL, ecc., ci dimostrano come anche nei gottosi i valori assoluti dell'eliminazione dell'acido urico, presentano poche differenze con le cifre che risultano dalle urine di individui sani e dai malati di malattie differenti, non gottose.

Del resto, se noi consideriamo le ricerche di MARÉS sull'eliminazione dell'acido urico, sia nelle varie alimentazioni che nel digiuno, troveremo anche una spiegazione della scarsa eliminazione dell'acido urico. Difatti, tanto il MARÉS che l'HORBACZEWSKI trovarono che il limite più basso dell'eliminazione dell'acido urico si ha dopo 15-18 ore circa di digiuno. L'HORBACZEWSKI poi, facendo derivare l'acido urico dalla nucleina dei leucociti che prendono parte alla leucocitosi digestiva, rammenta che, ingerendo sostanze poco ricche di albumina, la

leucocitosi digestiva manca. Questa sarebbe una buona spiegazione della scarsa eliminazione dell'acido urico nell'alimentazione vegetale e di quella scarsissima che si deve avere nel digiuno.

Le analisi fatte sul vomito nei miei casi ci hanno svelato la presenza di acido lattico, mentre le quantità di acido cloridrico erano o nulle o scarse. Nel caso di Snow invece l'iperacidità era dovuta ad acido idroclorico. Le analisi del vomito credo che abbiano poco interesse e che i risultati che da esse si ottengono stiano solo in rapporto con l'intossicazione acida dell'organismo.

La prognosi nei casi descritti è stata fausta non soltanto per ciò che riguarda la gravità dell'accesso, ma anche per l'intensità dell'accesso stesso. Difatti, i bambini opportunamente curati hanno accessi più lievi mano a mano che crescono in età, e gli equivalenti che sostituiscono gli accessi presentano sintomi più passeggieri e meno imponenti.

La vera cura nei quattro casi è stata essenzialmente profilattica, e per essa mi sono attenuto alle norme fondamentali dettate dal Whitney, dal Griffith, dal Comby, ecc.; solo riferirò di qualche mezzo terapeutico non messo in opera da questi autori e che, adoperato opportunamente, ha corrisposto o nel rendere abortivo l'accesso o nel diminuire la gravità dei sintomi.

I bambini affetti da vomito ciclico debbono essere considerati come gottosi, e la dietetica loro deve essere quella dei vegetalisti. Ma se teoricamente noi possiamo esigere queste prescrizioni dietetiche, all'atto pratico non ci è possibile di seguirle, specie se teniamo conto dell'ambiente agiato in cui la maggior parte di questi soggetti vive.

La carne l'ho sempre somministrata cautamente, badando sempre di dare carni bianche (pollo, vitella). Le leguminose date in *purèe*, il riso, le paste alimentari dovrebbero essere gli unici alimenti di elezione per questi soggetti. Le verdure cotte si possono dare, cercando però di evitare quelle troppo ricche di acido ossalico.

La cacciagione, le carni conservate e saccate si dovranno proscrivere dalla vittitazione. I grassi d'origine animale (burro strutto) anch'essi saranno banditi.

Le condizioni dell'intestino si dovranno sempre sorvegliare, cercando di combattere la costipazione nel miglior modo possibile, sia mediante irrigazioni, sia con blandi lassativi, sia con conserve di frutta, ecc. La ginnastica molto ben regolata, il moto, il massaggio delle pareti addominali, gli stimoli sulla cute mediante il guanto di crine, sono mezzi ottimi per coadiuvare la profilassi di questa malattia.

La somministrazione di alcalini è l'unica cura medicamentosa che si possa prescrivere, sia nei periodi di calma, sia nelle crisi. Mi sono giovato in ispecial modo dell'acqua di Fiuggi, di Karlsbad, Vichy, Plombières, Vittel, che giornalmente facevo prendere in piccole quantità due o tre volte al giorno. Come acqua da tavola, fra le nostre sorgenti, le più indicate sono quelle di Villa San Faustino, Sangemini, Claudia, ecc. L'uricedina Stroschein, la piperazina Midy, il carbonato di litina somministrato in piccole dosi (0. 10-0. 15 pro die), sono coadiuvanti diretti la cura alcalina.

Sul lavoro del Comby, del Solelis sono riportati per esteso i nomi delle sorgenti di acque francesi e di altri Stati che meglio corrispondono a questa malattia.

Non abbiamo nessun mezzo per curare l'attacco. Il bambino colpito da vomito dev'essere lasciato tranquillo; non si deve fare alcun tentativo di alimentazione, poichè non faremmo altro che facilitare il ripetersi di un secondo o di un terzo accesso. Solo quando i bambini chiedono da mangiare si darà loro in piccola quantità quel cibo che sarà stato da loro stessi prescelto: io ho notato più volte che, consigliando di dare ai bambini o latte o brodo contro la loro volontà, l'attacco di vomito è ricominciato talora imponentissimo.

L'impacco freddo alla Priessnitz a permanenza, da rinnovarsi durante il giorno ogni ora e lasciato a sè durante la notte, è anch'esso un buon mezzo per diminuire l'intensità dell'accesso: il mio maestro, il Concetti, consiglia questo mezzo di cura, ed in verità esso vale molto a mitigare l'intensità ed il numero degli accessi di vomito.

La somministrazione di alcalini per mezzo di iniezioni rettali in una piccola quantità di liquido dà anche essa eccellenti risultati. Sono solito d'introdurre mediante una piccola pera di gomma del bicarbonato di sodio (8-10 gm.) sciolto in circa 150 gm. di acqua salata all'1 per cento. È opportuno d'introdurre non più di 50 gm. di liquido alla volta lasciando fra le varie iniezioni un intervallo di circa un'ora.

Con questo mezzo non soltanto si riesce a mitigare i sintomi ma anche alcune volte, quando si vedono i bambini agitati, quando accusano brividi, prurito, quando insomma notiamo quella specie di aura che a seconda dei soggetti precede l'accesso, si riesce talora a fare abortire l'attacco.

Alcune volte anche dietro la somministrazione di un purgante l'attacco ha abortito. Il purgante di scelta sarà l'olio di semi di ricini, la limonata citromagnesiaca, l'infuso di foglie di sena, ecc., ecc.

Per tutti gli altri fenomeni noi seguiremo una cura sintomatica e ciò si dica per la cefalea, per l'anasarca, per la tetania, ecc., ecc, badando sempre di sorvegliare il cuore e di dare a tempo opportuno, per uso ipodermico, i rimedi cardio cinetici quando le forze del cuore lo esigano.

Dai casi osservati a contributo dello studio dei vomiti ciclici dei bambini possiamo trarre le seguenti conclusioni:

1° I vomiti ricorrenti si presentano in bambini in cui la diatesi urica è un retaggio costante;

2° La malattia fa parte della patologia del ricambio materiale e deve essere assolutamente separata dalle malattie dell'apparecchio gastro-intestinale;

3° I vomiti si presentano con intervalli vari, ma essi vengono notevolmente influenzati sia nella durata che nell'intensità dalle cure a cui sono sottoposti gli infermi;

4° La malattia descritta non è un'entità morbosa a sè ma è una sindrome complessa di cui il vomito è il sintoma principale;

5° La patogenesi degli attacchi ricorrenti sta in rapporto con un'intossi-

cazione acida dell'organismo causata da veleni a noi sconosciuti su soggetti uricoemici;

6° La sindrome dei vomiti ricorrenti si deve considerare come un'equivalente dell'attacco gottoso nei bambini eredo-artritici.

Roma, aprile 1901.

LETTERATURA.

LEYDEN. Zeitschrift für klinische Medicin, 1882, IV, 605.

MYERHOFF. Deutsche medicinische Wochenschrift, 1881, VII, 710.

MEISL. Centralblatt f. d. gesammte Therapie, 1897, XV, 459.

EINHORN. Twentieth Century Practice of Medicine, VII, 343.

LOMBARD. Écho. Méd. Nëuchât., 1860, 481-488.

RÉMOND. Arch. gén. de Méd., 1889, CLXIV, 38.

GRIFFITH. American Journal of the medical sciences, November 1900, 343.

BOAS. Deutsche medicinische Wochenschrift, 1889, XV, 864.

LANGFORD SYMES. Dublin Journal of the medical sciences, 1897, CIV, 112.

W. SOLTAN FENWICK. *Disorders of Digestion in Infancy and Childhood,* 1897, 233.

GEE. St. Bartholomew's Hospital Reports, 1882, XVIII, 1.

PEPPER. *Cyclopoedia of the Diseases of Children* (Keating), III, 22; also supplemental volume, 631.

PFEIFFER. Congr. f. inn. Med., Bd. VII, 327, 1888; Bd. VIII, 1889.

EBSTEIN. Congr. f. inn. Med., 1889.

EBSTEIN e SPRAGNE. Virchow's Arch., Bd. CXXV, 207, 1891.

HORBACZEWSKI. *Beiträge zur Keuntniss der Bildung der Harsäure.* Vienna, 1901.

ZAWADZKI. *Wymioty nerwowe i przyczynek do ich leczenia* (Vomito nervoso e sua cura), Kron. lek. Warszawa, 1892.

WARBURG. *De vomitu periodico a cephalaea periodica orto, casu quodam illustrato.* Halae ad Salam, 1770.

STEDMAN. Boston medical and surgical Journal, 1890.

AINSLIE. *De vomitu idiopathico,* 1753, Edimburgo.

FLEURY. *Sur le vomissement nerveux chronique,* 1847, Paris.

MARÉS. Arch. slav. de. biol. III p. 207 - 1887.

SCHLAYER. Aerztl. Prakt. Hamb., 1892.

FRANK. Journal compl. du dict. des sciences méd., Paris, 1823.

SNOW. Transactions of the American Pediatric Society, 1893, V, 185.

ROTCH. Pediatrics, 841.

RACHFORD. *American Text-book of the Diseases of Children,* second edition, 96; Archives of Pediatrics, 1898, XV, 605.

HOLT. *Diseases of Infancy and Childhood,* 287.

WHITNEY. Archives of Pediatrics, 1898, XV, 839.

MARCY. International Clinics, ninth series, III.

COMBY. Arch. de méd. des enfants, 1899, pag. 360.

CHAUMIER. Gazette des maladies infantiles, 1901, n. 5.

VON ENGEL. Zeitschr. f. klin. Med., XX, 524, 1892.

COMBY. Arch. de méd. des enfants, p. 360, 1899.

SOLELIS. Thèse de Paris, 1899.

COMBY. Arch. de méd. des enfants, n. 1, 1901.

Rivista sintetica (dalla tesi del SOLELIS) Revue mensuelle des maladies de l'enfance, volume XVIII, 1900.

Riforma medica, vol. IV, n. 43, 1900 (Riassunto del lavoro di GRIFFITH).

GÄHTGENS. Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. IV, 1880.

SCHMIEDEBERG. Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. VIII, 1877.

GARROD. *Natur und Behandlung der Gicht* (cit. de PFEIFFER).

III.

CLINICA MEDICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretta dal prof. G. BACCELLI

Sulla diagnosi di sede sopra o sotto cardiaca del cancro del cardias

per il dott. PIETRO GALLENGA
Assistente nella R. Clinica Medica, Aiuto negli ospedali.

I sintomi culminanti che indicano la presenza di un ostacolo in corrispondenza dell'orificio del cardias sono presso a poco i medesimi, tanto se esso sia dovuto a un neoplasma o a una stenosi cicatriziale, e tanto se esso risieda immediatamente al disopra o immediatamente al disotto del cardias stesso. È soltanto dalla presenza di sintomi collaterali e secondarii e da lievi modificazioni dei sintomi principali che è resa possibile la diagnosi di natura della malattia e la diagnosi precisa di sede.

Questa seconda è quella che ci interessa perchè non sempre facile è lo stabilirla quando non si tratti di un grosso cancro dell'esofago che si

diffonde in alto e in cui per l'altezza a cui si riscontra la stenosi per mezzo del sondaggio non rimane dubbio sulla sua sede. In certi casi di cancro sottocardiaco i sintomi gastrici tacciono così completamente e il quadro morboso è così esclusivamente formato da sintomi esofagei che si sarebbe giustificati a pensare a un vero e proprio neoplasma dell'esofago.

Innanzi tutto è necessario definire bene in quali limiti intendiamo contenere questa breve questione semeiologica poco o nulla trattata dai vari autori. Nello stesso modo che sotto il nome di ulcera della regione pilorica si comprende da molti autori l'ulcera che ha sede nell'antro pilorico, quella dell'orificio pilorico e quella della prima porzione del duodeno perchè in tutte queste sedi contigue si hanno i fenomeni culminanti della stenosi pilorica così col nome di cancro del cardias entra nella patologia gastrica il cancro dell'ultimo segmento dell'esofago, del cardias propriamente detto, e della porzione più vicina dello stomaco, che han tutti per sintomi culminanti comuni la disfagia e il rigurgito alimentare. È possibile e descritta nei trattati la diagnosi differenziale tra ulcera duodenale o sottopilorica e ulcera della porzione pilorica dello stomaco o soprapilorica: è logico quindi e utile fare la diagnosi differenziale tra cancro sopracardiaco e sottocardiaco, comprendendo nella prima categoria il cancro della ultima e più bassa porzione dell'esofago e del cardias e nella seconda il cancro sia della piccola curvatura, sia della parete anteriore o posteriore dello stomaco, sia della grande curvatura, che determini o direttamente per il suo volume e la sua posizione o indirettamente per modificazioni della posizione dello stomaco o dell'orificio esofageo disturbi disfagici e di rigurgito.

Il fare esattamente questa diagnosi differenziale può sembrare un lusso diagnostico superfluo, ma di fatto in certi casi, eccezionalmente, può dipendere solo da essa il determinarsi o meno a consigliare un intervento chirurgico radicale. Quando il cancro è del cardias o della porzione cardiaca dell'esofago non v'è altro da fare che a ricorrere a una gastrostomia per ragioni facili a comprendersi, ma se invece il cancro è della porzione cardiaca dello stomaco e l'esofago e il cardias normali può essere non impossibile l'asportazione del tumore con buon successo.

Questo per i casi eccezionalmente favorevoli ma per tutti i casi poi è sempre interessante giungere alla maggior precisione di diagnosi concessa dai mezzi di esame che sono a nostra disposizione.

Proseguendo il confronto con l'ulcera pilorica (gastrica e duodenale) faremo notare, che molto più frequente è il cancro vero del cardia e dello esofago che quello della regione cardiaca dello stomaco, come più frequente è l'ulcera pilorica gastrica che quella duodenale. Questo per ragioni forse ancora non completamente note, ma che devono essere tutte a un di presso della medesima natura, e dipendere sopratutto dalla vicinanza di uno sfin-

tere, il quale determina tanto al disopra del cardia che al disopra del piloro un arresto delle sostanze ingerite, le quali inoltre per lo improvviso restringersi del canale digerente possono determinare facilmente in tali regioni traumi ed irritazioni delle mucose, di varia intensità e durata. Nei casi quindi in cui si abbiano fenomeni disfagici e rigurgito alimentare in individui di età piuttosto avanzata, mancando ogni notizia etiologica riferibile ad un diverticolo esofageo, e verificandosi grave, progressiva cachessia tanto che si debba pensare alla presenza di un neoplasma nella vicinanza del cardia, è da supporre piuttosto trattarsi di un cancro dell'ultima porzione dell'esofago o precisamente del cardia. Però le ricerche diagnostiche non debbono a questo punto arrestarsi, bensì approfondirsi sino a stabilire se possa trattarsi invece di un cancro della ragione cardiaca dello stomaco con ostacolo al libero ingresso dei cibi. Come si ha l'ulcera sopra o sottopilorica senza stenosi pilorica o tutto al più con solo spasmo pilorico, così si può avere il cancro gastrico in vicinanza dal cardia ma con pervietà quasi completa di esso. Il cancro sottocardiaco darà tanto più facilmente fenomeni disfagici se esso trovasi sulla piccola curvatura. Infatti in tale sede, se si sviluppa verso la cavità dello stomaco andrà a formare quasi una valvola, uno sperone avanti il cardia, occludendolo più o meno completamente; e se molto voluminoso potrà stirare in basso e spostare il cardia stesso. Se si sviluppa piuttosto verso la sierosa potrà comprimere dallo esterno l'esofago e il cardia, e deviarlo verso sinistra. Oltre a questo è da tenere in conto che dopo il piloro e il cardia, la regione in cui il cancro è straordinariamente più frequeute è la piccola curvatura, dalla quale può diffondersi, nel vero senso della parola, al cardia o immediatamente al disotto, formando un cingolo più o meno rigido sottocardiaco. I cancri sottocardiaci delle altre regioni accennate potranno anche essi, ma molto in minor grado e solo quando raggiungano volume molto grande, determinare la comparsa di disturbi a carico della funzione del cardia.

Accennato così in qual modo noi vorremmo che si distinguessero i neoplasmi che occupano le vicinanze del cardia, esporremo brevemente su quali basi si possa a nostro credere fare la diagnosi differenziale tra cancri sopra e sottocardiaci, in tempo per potere ancora, il più spesso possibile, intervenire con la cura intelligente ardita e razionale del sussidio chirurgico.

Dico in tempo per questo scopo, poichè più tardi la diagnosi sarebbe senza utilità pratica e molto più difficile, a causa del decorso rapidamente progressivo del neoplasma, che invadendo successivamente anche il cardia si trasforma da cancro sottocardiaco in cancro cardiaco o sopracardiaco.

Dall'esame accurato dei sintomi presentati da due infermi venuti sotto la nostra osservazione e nei quali oltre ai segni razionali e generali di un

neoplasma si notavano disfagia, rigurgito alimentare, vomito incostante e variabile, ostacolo al passaggio della sonda a livello del cardias, abbiamo raccolti varii criterii diagnostici che ci sembrano utilizzabili per la diagnosi in questione. In tutti e due i malati l'autopsia ha mostrato la presenza di un cancro sottocardiaco in corrispondenza della piccola curvatura a 3 e a 4 cm. sotto lo sbocco esofageo. In un caso il cancro cresciuto molto di volume occupava anche la parte anteriore dello stomaco e occludeva lo sbocco esofageo come una valvola, nell'altro il cancro sviluppatosi specialmente in alto e posteriormente verso la sierosa deviava l'esofago e dall'esterno lo comprimeva. In tutti e due i casi la mucosa esofagea e del cardias erano completamente sane.

Il primo dei criteri diagnostici può esser desunto dai caratteri del vomito e del rigurgito. Nel cancro vero del cardia o dell'esofago il vomito è costante e si presenta sempre come un rigurgito: non si tratta mai di vomito propriamente detto e segue subito o poco dopo l'ingestione dei cibi a seconda che si è formata o no una dilatazione esofagea sopra l'ostacolo. Per la sua piccola sezione e per la sua posizione l'esofago non può subire variazione alcuna per circostanze estrinseche, e se variazioni si hanno si presentano di rado e a periodi prolungati perchè determinate da modificazioni anatomiche del neoplasma, il cui decorso rapidamente progressivo porta in breve completa occlusione della via esofagea e progressivo caratteristico aumento nell'intensità del rigurgito e della disfagia. Invece il rigurgito nel cancro sottoesofageo è più incostante: sebbene in certi malati, come nei nostri, e in certi periodi assuma una gravità e una intensità così importanti da far pensare ad una stenosi completa del cardias. Esso non è determinato sempre da vera stenosi, ma da una barriera posta avanti al cardia allo sbocco dell'esofago nello stomaco o da compressione dello esofago, e se anche vi ha una stenosi estrinseca più o meno permanente come nel nostro secondo caso non mancava quel secondo fattore variabile per le diverse condizioni di tensione e di rilasciamento delle pareti gastriche, di pienezza o di vacuità dello stomaco. I movimenti respiratorii, lo stato degli altri organi addominali specie dell'intestino, e delle pareti addominali possono, come è agevole intendere, modificare più o meno la posizione del neoplasma, situato su una delle pareti o delle curvature dello stomaco, rispetto allo sbocco dell'esofago, e conseguentemente variarne la influenza sulla funzione di questo. Il rigurgito sarà perciò meno costante e regolare, variabile anche da un momento all'altro o nel corso del medesimo pasto, ora permanente, ora del tutto assente, come per molto tempo è avvenuto nei nostri ammalati. In uno dei nostri ammalati certe volte il rigurgito cominciava ad apparire dopo l'ingestione di una notevole quantità di cibo probabilmente perchè lo stomaco pieno faceva avvenire rapporti diversi

fra il neoplasma e l'esofago. Altri caratteri oltrechè dal tempo e dalla costanza del rigurgito saranno dati dal momento della sua scomparsa dopo un certo periodo di disturbi gastrici vaghi: in questo caso è il rigurgito tardivo che ha importanza, perchè esso è segno certo di ostacolo cardiaco, non il vomito che è indipendente, almeno in parte, dalla sede del neoplasma. Inoltre se il tumore è sopracardiaco i cibi espulsi avranno sempre il carattere di cibi rigurgitati e quindi per nulla digeriti ma più o meno conservati; se è sottocardiaco potranno talvolta avere questi caratteri e talvolta si tratterà di un vero e proprio vomito in cui si potranno riscontrare cibi più o meno digeriti, acido cloridrico o lattico, fermenti digestivi, ecc. Questo fatto però è raro.

Dopo il vomito dobbiamo considerare il dolore. Nel cancro sopracardiaco i cibi deglutiti non possono fare a meno nel passaggio di stimolare la mucosa colpita e quando ristagnano si trovano a diretto contatto della parte malata e quindi il dolore è più o meno costante e si esacerba alla pressione epigastrica: se il cancro è sottocardiaco e specialmente della piccola curvatura, il dolore può mancare sovratutto quando l'ostacolo al passaggio dei cibi nello stomaco è dovuto a modificazioni di rapporti e di posizioni dello sbocco dello esofago nello stomaco non a propagazione del tumore. È noto infatti quanto spesso i cancri dello stomaco possano decorrere senza la comparsa di verun fenomeno doloroso specialmente quando non risiedono presso il piloro. Quindi la deglutizione nei cancri esofagei e cardiaci è dolorosa mentre nel cancro sottocardiaco è indolente come in quello di qualunque altra parte dello stomaco: l'infermo nel primo caso sente come una stenosi, un ostacolo penosi e dolorosi a superare; nel secondo invece come se il fondo dell'esofago fosse chiuso e i cibi si fermassero in esso, ma senza dolore perchè la mucosa è sana e potrà avvertire soltanto il senso di fastidio e di peso che avvertono gli individui affetti da diverticolo esofageo quando il diverticolo è ripieno di cibo, oltre ai noti possibili disturbi respiratorii e circolatori.

Questo per i fenomeni subiettivi. Obiettivamente avremo che il tumore sottocardiaco può giungere a tal volume da palparsi distintamente verso l'ipocondrio sinistro, come in uno dei nostri casi; mentre ove il neoplasma abbia inizio sopracardiaco questo fatto non sarebbe possibile, portando la stenosi completa dell'esofago rapidamente la morte da inanizione, appena il volume del tumore aumenta a un grado assai modico.

Le ematemesi son rare nel cancro sottocardiaco dove invece è più frequente la melena e nel sopracardiaco spesso può notarsi mescolato ai cibi rigurgitati una quantità maggiore o minore di sangue abitualmente ben conservato.

L'esame con la sonda gastrica può dare un altro buon criterio ma non

costantemente. Innanzi tutto la distanza in cui si trova l'ostacolo: in uno dei nostri casi esso era a 46 cm. dall'arcata dentaria nel suo limite superiore quindi la causa doveva trovarsi al disotto del cardia, ma nel 2° caso in cui vi era deviazione dell'esofago e compressione di esso con la sonda rigida l'ostacolo si avvertiva a 46 cm. dall'arcata dentaria.

Molto più importante è il fatto che quando il tumore è sottocardiaco e comprime o spinge in alto il cardia dall'esterno la sonda non cade già sulla superficie del tumore ma sulla mucosa esofagea sana e non produce anche se si adopera una certa forza nè dolore, nè emorragie, nè distacco di particelle neoplastiche, cose tutte che avvengono facilmente quando si adopera la sonda nel caso di un tumore dell'esofago malgrado tutte le cautele e la delicatezza che si usino. Inoltre nel cancro sopracardiaco sarà possibile introdurre la sonda, specie se sottile e rigida, ora più ora meno nel cavo circondato dal tumore friabile; mentre in quello sottocardiaco la mucosa esofagea e lo sfintere cardiaco normali impediscono che la sonda rigida di un certo volume volontariamente o no si faccia una strada, mentre con la sonda molle è possibile come nel nostro 2° caso, girare intorno all'ostacolo e superandolo penetrare nello stomaco.

L'ascoltazione del rumore di deglutizione non dà criteri differenziali attendibili e i fatti che abbiamo notati nei nostri casi di cancro sottocardiaco non variano da quelli noti per le stenosi neoplastiche dell'esofago.

Altri caratteri ci possono esser dati dal decorso della malattia e dalla sua durata che sono molto più gravi e rapidi nel cancro sopracardiaco, poichè l'inanizione assai più precoce dovuta alla maggior gravità della disfagia si unisce ai danni determinati dal neoplasma per sè: dal momento in cui si hanno i primi disturbi disfagici sino alla morte non passano di solito che pochissimi mesi; mentre invece nei cancri sottocardiaci la vita può essere prolungata assai più a lungo, perchè possibile ancora un'alimentazione per quanto parziale e intermittente.

Ed è questa vita minacciata e vacillante che potrà qualche volta salvarsi facendo a tempo la diagnosi esatta di sede del cosiddetto cancro del cardia.

CONCLUSIONI.

1. Nella diagnosi di cancro del cardias bisogna distinguere se esso trovasi al disopra o al disotto di esso.

2. Il cancro sottocardiaco parte a preferenza dalla piccola curvatura dello stomaco ed ha i seguenti caratteri: *Rigurgito alimentare* incostante, senza presenza di sangue, facilmente variabile in frequenza e intensità e

assumente talora, ma di rado, i caratteri di un vero vomito: esso talora compare un certo tempo dopo l'inizio di sintomi generali gastrici indeterminati. *Dolore* mancante o lieve. *Palpazione* del tumore possibile nell'ipocondrio sinistro. *Sondaggio* che fa rilevare l'ostacolo sotto al livello del cardia, ma talvolta anche sopra di esso, non provoca dolore nè emorragie nè asportazione di frammenti del tumore, dà sempre risultati costanti a seconda che si usano sonde molli o rigide. *Decorso* meno rapido: durata dei fenomeni disfagici più lunga e intensità di essi minore finchè non si diffonde al cardias.

3. Questa diagnosi differenziale è importante specialmente in riguardo all'intervento operativo ed alla sua tecnica.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. Trimani, *segr. resp.*

(48)

Anno IX. Roma, dicembre 1902 Vol. IX-M. (fasc. 12bis).

IL POLICLINICO

SEZIONE MEDICA

DIRETTA DAL

Prof. GUIDO BACCELLI

Direttore della Regia Clinica medica di Roma

SOMMARIO.

I.

ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE
diretto dal prof. A. DE GIOVANNI

Il metodo per la misurazione delle resistenze dei globuli rossi colle soluzioni clorosodiche

per il dott. GIACINTO VIOLA, docente di Patologia speciale medica
Aiuto della R. Clinica medica di Padova.

I. — Ricordi storici.

Il metodo di misurazione delle resistenze dei globuli rossi a mezzo di una scala di soluzioni di cloruro di sodio, colla ricerca comparativa delle resistenze massima, media e minima nel modo da me proposto nel 1894, ha incontrato il generale favore degli studiosi dell'argomento. Così lo adottarono senz'altro Bianchi Mariotti, Iona, Gangitano, Arcangeli, Aporti, Monari, Cutore, Fulloni, Rem-Picci, Obici, Zanier, Bottazzi, Domenici, Gley e Langlois, Pace, ecc. ecc., generalmente però tralasciando la ricerca della resistenza massima, come del resto io stesso avevo fatto nei miei primi lavori.

Siccome durante questi anni non ho cessato dal raccogliere osservazioni con questo metodo, così l'esperienza mi ha suggerito di introdurvi alcune modificazioni al solo scopo di rendere la osservazione più precisa e completa. Ho inoltre anche costruito un apparecchio speciale

per la pronta distribuzione delle soluzioni e del sangue nelle provette, che permette di abbreviare assai il tempo della preparazione della ricerca.

Scopo della presente pubblicazione si è quello di descrivere nuovamente il metodo in tutti i suoi dettagli, quale io crederei doversi definitivamente adottare, al fine di portare finalmente una completa uniformità nelle indagini.

Ma prima di tutto mi sia concessa una breve rivendicazione di priorità.

Lapicque in una comunicazione alla Soc. de Biologie (C. R. 28 juillet 1900) asserisce di avere per il primo immaginato un metodo che permette la valutazione delle *tre resistenze* dei globuli rossi del sangue. Secondo questo valente studioso Hamburger determinava col suo metodo la sola *resistenza minima*, Mosso, col suo, la sola *resistenza massima.*

Per quel che riguarda il metodo di Mosso, più esattamente va detto che esso serve a determinare la resistenza media, precisamente quella che Lapicque pensa di avere pel primo messa in rilievo col suo metodo.

« Mais le partie intermédiaire, la grande masse des globules et les rapports de cette partie avec les extrémités, avec le globules fragiles et les globules rebelles, c'est à dire peut-être les globules viellis et les globules jeunes *est restée inconnue*, sauf quelques données sur la résistance moyenne fournies par Gallerani par une méthode colorimétrique insuffisante. Ce sont ces rapports pourtant qui doivent nous renseigner sur la vie du sang: on ne peut les étudier que sur la courbe hématolytique dans sa totalité ».

Soltanto Vaquez (C. R. d. la S. de B. 5 févr. 1898) secondo Lapicque avrebbe colla conta dei globuli sedimentati nelle varie soluzioni clorosodiche cominciato questo studio dei vari globuli distintamente. Evidentemente a Lapicque è passato completamente inosservato tutto il gruppo di lavori che furono pubblicati sopra i giornali italiani dopo la mia prima nota comparsa nel 1894, nella quale si dava appunto un metodo per lo studio contemporaneo delle tre resistenze, e le prime linee generali di loro interpretazione, che servirono poi di base a tutti i lavori che fecero seguito. Questi ultimi sommano oggi a circa una ventina.

Anche Lésage (C. R. de la Soc. de B., juillet 1900) evidentemente non conosce le importanti ricerche di Iona che collo studio delle resistenze nei cani neonati trattò fin dal 1895 e con molta profondità il suo stesso argomento.

Finalmente Hamburger stesso, il valoroso fisiologo di Utrecht, che in questo ramo di studi ha impresso un'orma così profonda, in una sua importante monografia (*Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, nov. 1900) ricorda a pag. 896 la resistenza « maximum » di Mosso (la nostra « media ») e suggerisce il suo nuovo metodo che permette di va-

lutarla assieme alla resistenza « medium » (la nostra « minima ») già determinata col precedente metodo di Hamburger stesso. Designa come « étendue de résistence » la distanza fra i valori delle due resistenze e soggiunge: « cette valeur a une grande importance et mérite d'être fixée dans nombre de cas ».

Inoltre nel suo recentissimo volume (*Osmotische Druck und Jonenlehre*, 1902) più ancora torna ad insistere sulla importanza della determinazione degli estremi della scala clorosodica, riconoscendo la necessità di studiare i due valori indipendentemente e la distanza fra i due. Si preoccupa quindi di introdurre questi due nuovi valori nel suo metodo descrivendo i caratteri della prima provetta torbida della serie ecc. Hamburger cita inoltre le ricerche del suo allievo Ubbels che ha determinato le due resistenze e la « étendue de résistence » nello studio di resistenza del sangue di neonato a confronto di quello della madre.

Sono oramai nove anni che noi abbiamo esposti, discussi e documentati questi concetti, che per pubblicazioni successive nostre e di altri autori specialmente italiani hanno avuto molte altre conferme ed illustrazioni.

Fin dal 1894 (1) ho richiamato l'attenzione su questo fatto, che distribuendo 4-5 goccie di sangue estratto da una vena in una serie di soluzioni di cloruro di sodio, secondo il metodo di Hamburger-Mosso, si possono nella massa totale delle emazie nettamente distinguere *tre gruppi di globuli rossi*, rispetto alla varia resistenza che essi oppongono a cedere l'emoglobina, nelle soluzioni clorosodiche ipotoniche.

La serie da me adoperata consisteva di 25 provette in cui dalla concentrazione di 0. 16 per cento le soluzioni di Na Cl salivano fino a 0. 64 per cento, gradatamente innalzandosi di 0. 02 per cento per ogni soluzione.

Io allora così mi esprimevo:

Noi possiamo dividere le nostre 25 provette in 3 parti.

La prima parte tinta dall'emoglobina, scarsissimo deposito di emazie, invisibile ad occhio nudo.

La seconda parte tinta dall'emoglobina, deposito di emazie visibile ad occhio nudo.

La terza parte incolora, deposito completo di tutte le emazie.

Il passaggio tra la *prima* e la *seconda* parte può essere in modo che il sedimento vi si manifesti per una o due provette intermedie, gradatamente più abbondante. Altre volte invece questa gradazione non esiste. Ugual cosa si dica del passaggio tra la *seconda* e la *terza* parte: le ultime provette tinte dalla emoglobina vanno generalmente sfumando.

L'interpretazione più probabile di tutto ciò ci parrebbe la seguente: *la massima parte dei globuli del sangue ha una data resistenza. Oltre*

(1) VIOLA. *Alcune note intorno all'isotonia dei corpuscoli rossi dell'uomo in condizioni fisiologiche e patologiche.* Gazzetta degli Ospedali, n. 12, 1894.

di essa avanzano due gruppi minori di globuli: l'uno più resistente di essa, e l'altro meno. Si devono quindi distinguere tre gruppi di emazie:

uno di « *resistenza massima* »;
uno di « *resistenza media* » (massima parte di globuli);
uno di « *resistenza minima* ».

La varia resistenza si ritiene generalmente legata alla diversa età dei globuli.

Il *primo gruppo rappresenterebbe quindi il contingente nuovo che alla gran massa del sangue, continuamente distruggentesi, viene dagli organi ematopoietici;*

l'ultimo gruppo la parte appunto che a questa distruzione si avvia;

in mezzo la gran massa quasi totale del sangue, per la quale è come un continuo « avere » da un lato, un continuo « dare » dall'altro.

Due anni più tardi in un altro lavoro in collaborazione col dottor Iona (1) ho insistito su questi concetti, e li ho ulteriormente ampliati.

Da questi lavori rimane adunque chiaramente stabilito che fu da me adoperato il metodo di Hamburger a tutt'altro scopo di quello cui il suo autore l'aveva destinato. Questi infatti fin dal 1886 in una serie di importanti monografie si era servito del metodo dei « corpuscoli rossi » per dimostrare che questi ultimi nel loro modo di comportarsi di fronte alle soluzioni diluite confermavano più o meno esattamente le leggi generali stabilite da De Vries colla « plasmolisi ». Aveva affrontato il problema essenzialmente dal punto di vista fisico-chimico, aveva dimostrato come il metodo potesse servire alla valutazione della tensione osmotica del siero sanguigno e di molte soluzioni in generale, e come i suoi risultati fossero confrontabili con quelli forniti dal metodo crioscopico: si era occupato della relazione tra forza osmotica e temperatura, e degli scambi vicendevoli di sostanze solubili tra i globuli e le soluzioni in cui erano immersi, sotto l'influenza di svariati agenti.

*
* *

Ben diverso fu l'indirizzo da me seguito. Lasciando totalmente da parte il problema fisico-chimico che governa il fenomeno della globulisi, mi parve di vedere nella valutazione delle *tre resistenze* e *delle distanze* che separano i rispettivi valori un mezzo per studiare l'influenza che sulla massa totale del sangue avevano le potenze distruttrici e rigeneratrici del sangue e le alterazioni del plasma.

Che i globuli rossi di un medesimo individuo non offrissero tutti la medesima resistenza sotto l'azione di agenti svariatissimi, era noto a tutti gli autori che l'avevano cimentati col calore, col gelamento e disge-

---

(1) VIOLA e IONA. *Ricerche sperimentali sopra alcune alterazioni del sangue dopo il salasso.* Archivio per le Scienze mediche, vol. XIX, n. 7, 1895.

lamento, colle scintille elettriche, colle correnti elettriche, coll'acqua, col siero di sangue di altri animali, colle soluzioni coloranti, colle azioni di contatto, colla compressione meccanica, ecc. ecc. Ma da nessuno erano state fatte sistematiche ricerche in proposito, e sopra tutto mancava un metodo di precisione, che potesse servire allo scopo.

Il metodo di Hamburger, da me fondamentalmente modificato nei particolari tecnici e *totalmente cambiato nel concetto di suo uso*, offrì un mezzo di notevole esattezza per misurare la varia resistenza globulare di una stessa massa sanguigna, e quel che più importa non solo permise la dimostrazione dell'effettiva presenza nel sangue di globuli rossi di resistenza diversissima (da quelli conservantisi in una soluzione di 0. 30-0. 32 °/₀ a quelli richiedenti una soluzione di 0. 60 °/₀ ed oltre), ma portò alla scoperta *del dividersi spontaneamente in 3 gruppi principali la massa totale di essi*, in modo che nel sangue umano normale un primo gruppo si salvava al dissolvimento in una soluzione di 0. 30-0. 32, un secondo a 0. 36-0. 38, un terzo a 0. 46-0. 48.

In condizioni normali nel sangue umano vi era quasi sempre una *distanza fissa* fra questi tre gruppi di globuli. In condizioni patologiche potevansi osservare due ordini di fatti:

1° il variare *simultaneo* dei valori delle tre resistenze in più od in meno, conservandosi inalterata o quasi la *distanza*;

2° il variare di essa distanza in più od in meno per gli *spostamenti indipendenti* dei vari gruppi.

Nel primo caso io vedeva l'intervento di qualche alterazione nella composizione chimica del plasma, riflettentesi per ragione osmotica sui globuli, nel secondo caso vedeva l'intervento di azioni distruggitrici e rigeneratrici dei globuli rossi, le une e le altre talvolta indebolite, altre volte esagerate, di conserva, o indipendentemente.

Nel 1891 Cavazzani (1), e nel 1892 Gallerani (2) avevano portato l'attenzione nel fare uso del « metodo di Mosso » sulla soluzione in cui principia « la precipitazione dell'emoglobina » (la nostra resistenza media) e quella « in cui si fa completa » (resistenza massima). Mi corre obbligo per esattezza storica, di ricordare le loro ricerche, che precedettero le mie per la data della pubblicazione. Cavazzani più che una distinzione di « due gruppi di globuli » distinse *una scala*: soluzione completa, leggiera precipitazione, notevole precipitazione, precipitazione completa: ciò fece a titolo di osservazione più esatta; non si preoccupò del fenomeno *in sè*, ma solo delle variazioni relative ai quattro valori sotto l'influenza del subli-

(1) CAVAZZANI A. *Il sublimato e la resistenza del sangue.* Riforma Med., vol. IV, p. 711, 1891.
(2) GALLERANI. *Resistenza della emoglobina nel digiuno.* Annali di chimica e farmacologia, 1892.

mato. Neppure ebbe a rilevare che il suo metodo differiva da quello di Mosso (che determinava solo la resistenza media) e da quello di Hamburger (che determinava solo la resistenza minima, e che d'altra parte era sconosciuto all'autore). Anche a Gallerani pare fosse a quell'epoca ancora sconosciuto il metodo di Hamburger. Egli similmente dà il suo metodo come identico a quello di Mosso, e parla esclusivamente di resistenza e e di precipitazione *di emoglobina* e della presenza di *varie specie di emoglobina nel sangue*, ecc.

Tiene però calcolo della *distanza* dei valori, e dopo avere esposti i cambiamenti trovati nei valori sotto l'influenza del digiuno, in via subordinata emette la ipotesi che l'emoglobina debba la sua varia resistenza alla sua varia età e che la cessazione della sua produzione e l'aumentata sua distruzione nel digiuno sieno la causa delle variazioni trovate. Le ricerche di Gallerani sono fatte sul cane e sulla rana.

*
* *

In questi anni non mancarono nuove proposte di modificazione del metodo: talune di esse furono suggerite dal lodevole pensiero di completare la ricerca, rendendola contemporaneamente più esatta, e per lo più necessariamente la complicarono sensibilmente. Altri autori si prefissero in vece il vano scopo di semplificare il metodo a danno della sua esattezza, e così offrirono il fianco a gravi e insuperabili obbiezioni.

Manca (1) ha introdotto la osservazione di ogni singola provetta, avuto riguardo alla intensità della tinta assunta dalle soluzioni, dopo il deposito dei globuli rossi (centrifugazione), e alla quantità del sedimento. L'esperienza lo ha condotto a fissare nove tipi di provette a seconda della varia gradazione della tinta e del sedimento. Sono adunque nove valori che egli trae da ogni determinazione colla scala delle soluzioni clorosodiche. Manca inoltre ripete tre volte la determinazione (dopo 5, 12, 24 ore) ed esprime i risultati colle grafiche, inscrivendo i vari titoli delle soluzioni sull'ascissa, e i nove tipi di soluzione del sangue sull'ordinata.

Certamente si raggiunge col metodo di Manca un maggior grado di precisione ed approvo pienamente che per ogni maggior esattezza debba essere descritta ogni singola provetta della serie. Però, secondo il mio modo di vedere, a torto egli tralascia di far emergere dalla descrizione delle singole soluzioni i tre dati fondamentali della resistenza massima, media e minima, i quali hanno indubbiamente un significato molto preciso, possono essere con esattezza stabiliti, ed efficacemente servono da

(1) Manca. *Influenza della fatica muscolare sulla resistenza dei globuli rossi del sangue.* Comunicazione preventiva, Lo Sperimentale, anno X, sezione biologica, fasc. V e VI, 1895.

indice dei totali spostamenti dei valori delle resistenze globulari. Lo studio ad es. delle oscillazioni termiche febbrili certamente acquista tanto maggior precisione, per quanto più è frazionato il tempo fra due determinazioni successive. Ma la considerazione in sè e per sè delle cifre ricavate, singolarmente prese, per quanto espressione reale della temperatura del corpo in un dato momento, non dànno e non possono dare la fisionomia propria della totale curva termica, che come febbre « continua, » « intermittente » risolventesi per « crisi » per « lisi », ecc., ecc., trova le sue caratteristiche nelle considerazioni di *alcuni punti fissi*, e specialmente gli estremi delle oscillazioni della temperatura in rapporto col tempo. Così avviene nella scala delle soluzioni clorosodiche: vi sono tre punti fissi, senza dei quali nessuna delle molteplici considerazioni che si riferiscono ai loro reciproci spostamenti, potrebbero venire avanzate. Agli scopi speciali cui Manca ha dedicato il suo metodo, questo soddisfa pienamente, e pochi lavori vanta la bibliografia di questo argomento nei quali sia stata curata una più scrupolosa precisione: ma, dati gli scopi fisio-patologici cui noi abbiamo dedicato il metodo, la modificazione di Manca non soddisfa a sufficienza.

*
* *

La ingenua semplificazione proposta da Biso (1), pel quale, diluito il sangue in una soluzione di NaCl sicuramente conservante tutti i globuli rossi, si dovrebbe raggiungere il limite della completa dissoluzione dei globuli rossi, versandovi entro acqua distillata da una buretta graduata, e poi facendo il calcolo, come si usa nelle determinazioni chimiche quantitative per titolazione, non merita una seria discussione. Già Fulloni ha avanzato la principale obbiezione a questo metodo, che è quella della non istantanea dissoluzione dei globuli, che impedisce all'osservatore di arrestare *in tempo* la diluizione con acqua distillata. Ma se anche ciò fosse possibile, il metodo di Biso determinerebbe la sola resistenza media (approssimativamente in causa delle « provette di passaggio » fra la resistenza massima e la media), e lascerebbe completamente fuori considerazione le altre due resistenze, che sono entrambi *indispensabili* allo studio del problema.

E non mi fermo a lungo neppure sul metodo proposto da Vaquez (2), che non è che un completamento del primitivo metodo di Malassez, perchè essendo questi metodi basati esclusivamente sulla numerazione dei

(1) Biso. Lo Sperimentale, 1894.
(2) Vaquez. *Des Méthodes propres à évaluer la résistance des globules du sang*. Compt. Rend. de la Soc. de Biol., 5 febbr. 1898.

globuli, nelle soluzioni clorosodiche, sostanzialmente si discostano dall'indole del primitivo metodo di Hamburger-Mosso.

Il metodo proposto da Lapicque e Vast (1) e ulteriormente perfezionato da Lésage (2) sotto la direzione dello stesso Lapicque (3), che consiste nel determinare per ogni provetta *quanto* della totale emoglobina immessavi col sangue, vi si è disciolta, per costruire coi valori del calcolo di ogni provetta una grafica affatto analoga a quella di Manca, va soggetto naturalmente alle obbiezioni già avanzate per quest'ultimo (v. s.).

Per di più, data la laboriosità di detto calcolo, per alleggerire il peso della ricerca, gli AA. sono costretti a far uso di soluzioni largamente spaziate (di 4 centg.), ciò che equivale a dire, che mentre essi si sforzano da un lato di dare precisione matematica alla descrizione della provetta, dall'altra tolgono al metodo parte della sua sensibilità, poichè le oscillazioni di resistenza dei globuli rossi, sotto le svariate influenze fisio-patologiche che possono colpirli, spesso sono comprese nei limiti di 4 centigrammi per cento.

Analogo a quello di Biso, ma ancora peggiore, è il metodo proposto da Buffa (4), il quale vorrebbe gradualmente abbassare il titolo di una primitiva soluzione di cloruro di sodio conservante tutti i globuli (0.70 per cento) non più colla diluizione, ma colla scomposizione elettrolitica (!!) del cloruro di sodio.

L'A. ha inventato anche un apparecchio, il quale non è poi che un voltametro più o meno modificato, che avrebbe lo scopo di mettere fuori azione i prodotti della decomposizione elettrolitica.

Buffa crede che la causa della scarsezza degli studi sulla resistenza del sangue dipenda dai metodi, che richiedono tempo troppo lungo, che sono poco pratici in genere, inservibili quando si devono fare le determinazioni numerose e a breve intervallo.

Per parte mia non sono d'accordo con Buffa. Fra i metodi ematologici quello della misurazione delle resistenze colle soluzioni clorosodiche è dei più semplici, dei più precisi nella valutazione soggettiva, e anche dei più sbrigativi. Anche Hamburger è di questa opinione. Del resto al metodo si domanda precisione, non semplicità, in scienza e anche in medicina pratica. Quanti metodi complicati di analisi chimica non trovano larga accoglienza anche nella pratica medica?

Altre sono le ragioni, e prima di tutto questa, che pur cimentando i globuli *nel modo più semplice possibile*, vale a dire con soluzioni di sale di cucina, si fa già un esperimento così complesso, che non si può più sapere in ultima analisi *che cosa si misuri* effettivamente con esse. Un'altra ragione sta nel fatto che quasi ogni autore si è purtroppo inven-

(1) LAPICQUE et VAST. *Méthode colorimétrique pour apprécier la résistance globulaire.* Comp. Rend. d. la Soc. de Biologie, 13 maggio 1899.

(2) LÉSAGE. *De l'influence de quelques conditions physiologiques sur la résistance globulaire.* Comp. Rend., 28 luglio 1900, pag. 719.

(3) LAPICQUE. *Sur la courbe hématolytique.* Comp. Rend., 28 luglio 1900, pag. 722.

(4) BUFFA. *Su un nuovo metodo di determinare la resistenza dei globuli rossi del sangue.* Giornale della R. Accad. di Torino, 25 gennaio 1901.

tato un metodo per conto proprio, o almeno ha introdotte parecchie varianti, ragione per cui è nata una generale confusione nei risultati.

Non si può adunque approvare Buffa quando scrive:

. . . . « ho adottato come mezzo di ricerca la elettrolisi, che mi « permetteva di far agire sui globuli rossi del sangue da studiare due « cause di distruzione, l'abbassamento del titolo della soluzione di clo- « ruro di sodio, colla quale mescolavo il sangue, e la corrente elet- « trica » (! !).

È assai dubbio se la corrente elettrica passi attraverso ai corpuscoli, che sono coibenti ed isolano dalla soluzione ambiente il contenuto endocorpuscolare. È più probabile adunque che essa rimanga senza azione sui corpuscoli. Ma ad ogni modo qual vantaggio vi sarebbe nell'introdurre *anche la elettricità* nello studio di un fenomeno per sè stesso già così straordinariamente complesso ed oscuro ? !

All'atto pratico poi Buffa si espone ad obiezioni numerose e gravi. Basti dire che la soluzione clorosodica del sangue è a contatto col mercurio amalgamantesi colla soda formatasi, e quindi idrato di sodio si ridiscioglie liberamente in essa! E i cloro-ioni e gli idrogenioni possono liberamente migrare nel tubo centrale ove è la detta soluzione e la valutazione numerica della resistenza si fa a mezzo del cromocitometro di Bizozzero applicato prima e dopo il passaggio della corrente, che deve essere necessariamente costante per durata e per intensità, donde la necessità di un reostato, di un galvanometro, di un contatore, di un interruttore . . . . . di tutto un impianto elettrico!

Il nuovo metodo di Hamburger. — Nella sua importante monografia già citata, comparsa nel 1900, e nel suo recentissimo trattato, Hamburger torna ad occuparsi dello speciale problema della « resistenza dei corpuscoli rossi » e in modo così profondo ed ingegnoso, da meritarsi ancora una volta la palma in quest'ordine di studi nei quali egli mantiene fino ad oggi il primo posto.

Egli si preoccupa di dare un metodo per la misurazione non solo della resistenza del corpuscolo, nel suo insieme, ma anche per la valutazione della resistenza del protoplasma al distendimento. Questo tentativo che metterebbe finalmente la ricerca sopra una base ben definita del concetto di resistenza — rimase pur troppo infruttuoso per non aver potuto Hamburger superare alcune difficoltà pratiche invano abbordate.

Frattanto qui io non mi occuperò che del metodo di determinazione della resistenza del corpuscolo.

Come ho già rilevato nelle prime pagine di questa monografia, Hamburger riconosce finalmente la necessità di osservare non solo la *resistenza minima*, ma tutta la scala delle soluzioni clorosodiche, così esprimendosi:

« Se si completa la ricerca con soluzioni saline più diluite, mentre « si constata che vanno depositandosi in fondo alle provette perma- « nentemente numerosissimi globuli rossi, si giunge finalmente ad una « soluzione talmente diluita che tutti i corpuscoli, anche i più resistenti,

« perdono la loro sostanza colorante. La soluzione che la precede imme-
« diatamente per la concentrazione, quella vale a dire nella quale i cor-
« puscoli rossi più resistenti per l'appunto vi rimangono ancora intatti,
« rappresenta la così detta *Maximum-Resistenz* (A. Mosso). Viola e altri
« hanno corrispondentemente rilevato le due forme di resistenza in ogni
« saggio di sangue, la minima e la massima. Oltre a ciò Viola ha ancora
« determinato una « resistenza media » che deve trovarsi fra le
« altre due » (*Osmot. Druck*, ecc. p. 363).

In queste parole v'è forse qualche piccola inesattezza che merita di essere chiarita, tanto più che anche Lapicque designa come resistenza di Mosso, la resistenza massima.

Quale provetta intende Hamburger di designare per « resistenza massima? ».

Stando alla citazione qui riferita, Hamburger intende chiaramente di designare per la resistenza massima quella provetta che veniva designata da Mosso: la prima torbida.

Mosso nella sua breve nota all'Accademia dei Lincei (1887) proponeva di « cercare il titolo della soluzione nella quale si dissolve il più gran numero di globuli rossi ». Se si prepara una serie di tubi a concentrazione differente « si può facilmente trovare qual'è il grado di concentrazione nel quale il sangue non si discioglie completamente e in cui il liquido resta opalescente, mentre nel tubo vicino tutti i corpuscoli si disciolgono e la soluzione del sangue diviene ben presto trasparente ». Siccome la dissoluzione dei corpuscoli si fa talvolta lentamente, onde non registrare risultati erronei conviene attendere 24 ore. Quando i corpuscoli si sono così depositati « si trova in questo sedimento una indicazione esatta per stabilire il grado di resistenza del sangue a mezzo del titolo della soluzione di NaCl nella quale si osserva il residuo, e di quella in cui tutti i corpuscoli rossi sono disciolti ».

Questo è tutto quanto Mosso dice riguardo al metodo: nel 1887 l'illustre fisiologo di Torino non copiò, completandolo, il metodo di Hamburger, del quale evidentemente non conosceva le primissime pubblicazioni, che risalivano appena a qualche anno innanzi (Proc. verb. d. Kön. Ak. v. Wetensch, Dec. 1883): la proposta di misurare la resistenza dei corpuscoli rossi colle soluzioni graduate di cloruro di sodio sorse dunque spontaneamente e indipendentemente nella mente dei due fisiologi. Ma mentre Hamburger volgeva il pensiero alla constatazione delle leggi della plasmolisi nel campo delle cellule animali, scegliendo le uniche cellule isolate che potesse avere facilmente a sua disposizione, le emazie, Mosso accennava all'uso del metodo come mezzo di misurazione empirica di una proprietà dei globuli rossi, che pochi saggi preliminari gli insegnavano dover esser assai diversa da individuo ad individuo e in svariate condizioni fisiopatologiche.

La iniziativa di Hamburger fece fiorire in Germania una grande

quantità di lavori fatti nell' indirizzo fisico-chimico, la breve nota di Mosso diede luogo in Italia a ricerche cliniche e sperimentali numerose colle quali si tentava di raccogliere i primi valori oscillanti della resistenza dei globuli, in sè e per sè considerati nelle loro molteplici deviazioni dalla norma.

E come Hamburger si occupava esclusivamente dei valori di un estremo della scala clorosodica, Mosso si occupava esclusivamente dei valori dell'altro estremo: quest'ultimo non poteva adunque denominare *resistenza massima* un tal valore, da poi che non ne prendeva in considerazione alcun altro di valore inferiore.

I lavori italiani di Vicarelli, Agostini, Cavazzani e Gallerani non fecero rilevare la diversità dei dati di Hamburger e Mosso, e in generale denominarono il metodo, comunque modificato, col nome dei due fisiologi.

Nel 1893 io posi ciò in rilievo, distinsi nettamente il dato di Mosso da quello di Hamburger, proposi di determinarli insieme, di introdurne anche un terzo e di por mente alla *distanza* fra i tre valori, distanza che determinai nel suo valore fisiologico normale sull'uomo.

Il punto da chiarire è il seguente: data la presenza di alcune provette nelle quali si manifesta un intorbidamento appena sensibile, e un deposito affatto iniziale e quasi incerto, per dar luogo ben presto nelle provette successive ad un netto intorbidamento e ad un residuo quasi completo, quale è la provetta fissata da Mosso? Data la proporzione nella quale questo autore disciogliева il sangue (20 mmc. di sangue in 20 cc. di soluzione) non v'ha dubbio che il dato di Mosso corrisponde alla completa opalescenza: le provette precedenti non si rendono abbastanza sensibili al metodo: di ciò sono prova anche i bassi valori avuti dall'autore. Noi proponemmo di denominare *resistenza media* il valore di Mosso, allorquando pensammo di unirlo nello stesso metodo con quello di Hamburger, che denominammo *resistenza minima*. È dunque inesatto storicamente e nel concetto, che il dato di Mosso sia quello da lui denominato « resistenza maximum ».

Il nuovo dato da me introdotto, del quale parla Hamburger, non è affatto la resistenza media, ma precisamente la *massima* colla osservazione microscopica del sedimento delle primissime provette, il quale dato non è collocato, nella scala, fra quello di Mosso e quello di Hamburger, ma al principio della scala medesima.

Non posso accordarmi con Hamburger quando propone di così determinare la detta resistenza *maximum:*

« Per determinare la resistenza *maximum*, si devono ricercare quelle « due soluzioni delle quali l' una è perfettamente limpida, mentre nell'altra « comincia un intorbidamento appena iniziale. Può accadere che sia dif-

« ficile stabilire questi confini: si può allora aver ricorso al microscopio
« (prima della centrifugazione). Ma pare a me più acconcio di centrifu-
« gare per alcuni minuti e di stabilire dove ancora si forma un residuo
« rosso, e dove non più, piuttosto che controllare se in alcuni preparati
« si rinvengano al microscopio alcuni globuli rossi ».

Dopo la centrifugazione, come io feci rilevare fin dal 1893, nelle provette nelle quali non è visibile alcun deposito macroscopicamente (e quindi anche perfettamente limpide prima della centrifugazione) si rinvengono ancora molti e moltissimi globuli rossi benissimo colorati e conservati, i quali si depositano ancora per una, due, tre provette *oltre* il limite che verrebbe stabilito macroscopicamente da Hamburger (dopo la centrifugazione) o microscopicamente (prima della medesima).

La prima provetta, che, dopo la centrifugazione, al microscopio lascia veder corpuscoli rossi ben conservati, in assenza di ogni sedimento visibile ad occhio nudo, quella deve segnare il valore della *resistenza maximum!* L'esame microscopico del sedimento invisibile è indispensabile al metodo.

Riassumendo Hamburger trascura adunque la vera resistenza di Mosso nel metodo (la media), ed indica la massima con valori inferiori al vero, perchè si affida al solo esame macroscopico del sedimento o microscopico della soluzione non centrifugata. Inoltre attribuisce a Mosso erroneamente questa resistenza.

Le altre modificazioni introdotte da Hamburger riguardano:

I. *L'étendue de résistence:* la distanza fra il valore di resistenza massima e quello di minima. L'esperienza mi ha dimostrato che la introduzione di questo valore (che io studiai fin dal 1893, distinguendolo in due parti, quello fra resistenza massima e resistenza media, e quello fra resistenza media e resistenza minima) è al caso pratico di poca utilità, poichè l'ampiezza di detta *distesa* di resistenza è compresa nella indicazione dei valori delle tre resistenze, e perchè il dato da solo può non indicare affatto variazioni importanti avvenute negli spostamenti delle resistenze, purchè questi siano paralleli, cosa che è avvertita dallo stesso Hamburger.

II. La indicazione dei valori della resistenza in vece che coi numeri delle concentrazioni, che sono inversamente proporzionali alla resistenza, colle loro reciproche $\frac{1}{\text{R-mass.}}$ $\frac{1}{\text{R-min.}}$

III. La misurazione esatta del sangue e delle soluzioni per l'esatta valutazione delle tinte, sedimenti, ecc.

IV. L'uso di speciali tubetti a tipo di ematocrito. Questi tubetti non servono realmente direttamente al metodo della misurazione della resi-

stenza del corpuscolo, ma permettono di usufruire il saggio stesso per lo studio anche della resistenza del protoplasma ($R\rho$).

La parte realmente importante, ingegnosa e profonda del lavoro di Hamburger riguarda la determinazione di quest'ultima resistenza, che porta pur troppo l'Autore ad urtare contro difficoltà pratiche finora insormontabili. Ma di questo argomento non posso qui occuparmi.

Per quanto riguarda il metodo della resistenza del corpuscolo, non trovo ragione, per gli argomenti addotti, di preferire il metodo di Hamburger a quello da me proposto nel 1893, assai più completo e preciso, specialmente dopo la introduzione della descrizione delle singole provette, da me fatta da parecchi anni di pratica continuata sull'esempio di Manca. Ho sempre curata una misurazione sufficientemente esatta delle soluzioni e del sangue (per quanto approssimativa) ma rapida; in quanto all'uso dei tubetti ematocritici di Hamburger, il loro uso è giustificato soltanto quando si debba contemporaneamente determinare il valore di $R\rho$. In caso contrario l'uso di essi è superfluo come ben si intende, e troppo dispendioso quando si calcoli che occorrono 24 tubetti per una determinazione completa delle 3 resistenze. Quando poi le determinazioni sieno molto numerose, le provette in uso e quelle di ricambio possono occorrere, come a noi stessi, durante le molte ricerche fatte nell'anno in corso, a centinaia.

II. — Descrizione del metodo.

Si abbiano pronte 24 soluzioni di NaCl, titolate, le quali distando ciascuna di due centigrammi per cento, si innalzino da 0.20 a 0.68 %.

Di ogni soluzione si versano 8 cmc. entro speciali tubetti dell'altezza di 8 cm., diametro 1 cm. a fondo rotondo.

La soluzione lascia vuoto superiormente in ogni tubetto uno spazio di 2 cm. che è necessario per un buon mescolamento delle soluzioni col sangue.

I 24 tubetti sono disposti sopra un piccolo supporto. Colla siringa Banti (un tubetto di vetro graduato con un ago-cannula innestata ad una delle estremità) si infigge una vena del braccio, si succhia colla bocca per mezzo del tubo di caoutchouc innestato alla siringa, e si aspirano così rapidamente 2-3 cc. di sangue. Si estrae l'ago dalla vena, lo si distacca dalla siringa e si lasciano dalla estremità inferiore di quest'ultima scolare due grosse goccie di sangue non ancora coagulato entro ogni tubetto. Si mescolano allora tutte le soluzioni rapidamente, evitando la formazione della schiuma, e si fanno tre osservazioni, l'una immediata e l'altra dopo tre ore, la terza dopo la centrifugazione delle provette.

Sangue umano fisiologico.

A) *Osservazione immediata: per trasparenza* (la luce che viene dalla finestra attraversa le soluzioni prima di giungere all'occhio dell'osservatore). Si nota che la sol. 0. 34 è leggerissimamente torbida, la 0. 36 è più torbida, la 0. 38 presenta un intenso grado di intorbidamento (resistenza media). La provetta seguente per lo più presenta un lievissimo maggior grado di opacità.

B) *Osservazione dopo tre ore:* 1° *per trasparenza*, si nota che la sol. 0. 34 è divenuta perfettamente limpida, la 0. 36 si è alquanto schiarita, ma è tuttavia sempre *nettamente* opaca, la 0.38 presenta come prima il massimo grado di opacamento (resistenza media). 2° *a luce incidente* (il supporto è rivolto contro uno schermo bianco e riceve la luce diffusa dalla stessa parte in cui sta l'osservatore). Si nota che le soluzioni 0. 38, 0. 40, 0. 42, 0. 44, 0. 46 cominciano a dar luogo alla sedimentazione dei globuli lasciando superiormente separarsi uno strato di soluzione limpida *ma tinta dall'emoglobina.* La 0 48 resta *incolore* dopo la separazione dei globuli (res. min.). La 0.36, sebbene talvolta già molto torbida (tanto da lasciare dubbio se in corrispondenza di essa avvenga la precipitazione della massima parte dei globuli) dopo un'ora solitamente *non presenta ancora accenno a sedimentazione;* se anche la resistenza media è spostata di 5 provette (0. 48), resta sempre preceduta in condizioni normali e patologiche almeno da una provetta semitorbida, in cui dopo tre ore è evidente il ritardo nella separazione dei globuli: *essa indica molto bene la provetta successiva come quella che è da scegliersi per la resistenza media.*

C) *Osservazione dopo la centrifugazione.* — Si centrifugano per un quarto d'ora i tubetti 0. 28, 0. 30, 0. 32, 0. 34, si aspira la parte superiore del liquido, lasciando in fondo due goccie circa di sedimento, che bastano a fare un preparato microscopico a fresco a denso strato di materiale fra il porta e il copri-oggetto. Una rapida occhiata a questi preparati permette di notare solitamente pel sangue umano normale che la sol. 0, 28 non presenta nel sedimento che globuli bianchi più o meno alterati; la 0. 30 qualche raro globulo rosso rigonfio e scolorato, la 0. 32 *tre, cinque, ecc.*, globuli rossi benissimo colorati (resistenza massima)

Spesso a ben valutare la resistenza minima conviene centrifugare anche le provette prossime alla resistenza minima, per avere una più ampia colonna di soluzione da osservare per la tinta, sia contro luce che contro uno schermo bianco.

Si fa in ultimo la notazione, indicando con R_1 R_2 R_3 rispettivamente

la resistenza massima, la media e la minima; con P le soluzioni *di passaggio* dalla R_1 alla R_2, nelle quali cioè esiste un intorbidamento incompleto, persistente dopo tre ore, con ritardo di separazione dei globuli; con p le soluzioni di passaggio nelle quali l'iniziale intorbidamento scomparisce totalmente dopo tre ore.

Esempio: sangue umano normale: R_1 0. 32

0. 34 p

0. 36 P

R_2 0. 38

R_3 0. 48

Dall'attesa di 24 ore non si ha qualche volta sensibile variazione dei valori, valutando R_2 e P dalla sedimentazione, allora completa. Si presentano talvolta anche tinte *irregolari*, dovute all'intervento di cause estranee, specialmente lo sviluppo di batteri nelle soluzioni. È adunque inutile e spesso dannosa questa attesa. Essa non può servire nemmeno con sicurezza alla valutazione di R_1 (evitando la centrifugazione), poichè il ritardo della sedimentazione nelle soluzioni più deboli toglie ogni sicurezza alla deposizione spontanea dei corpuscoli rossi per gravità.

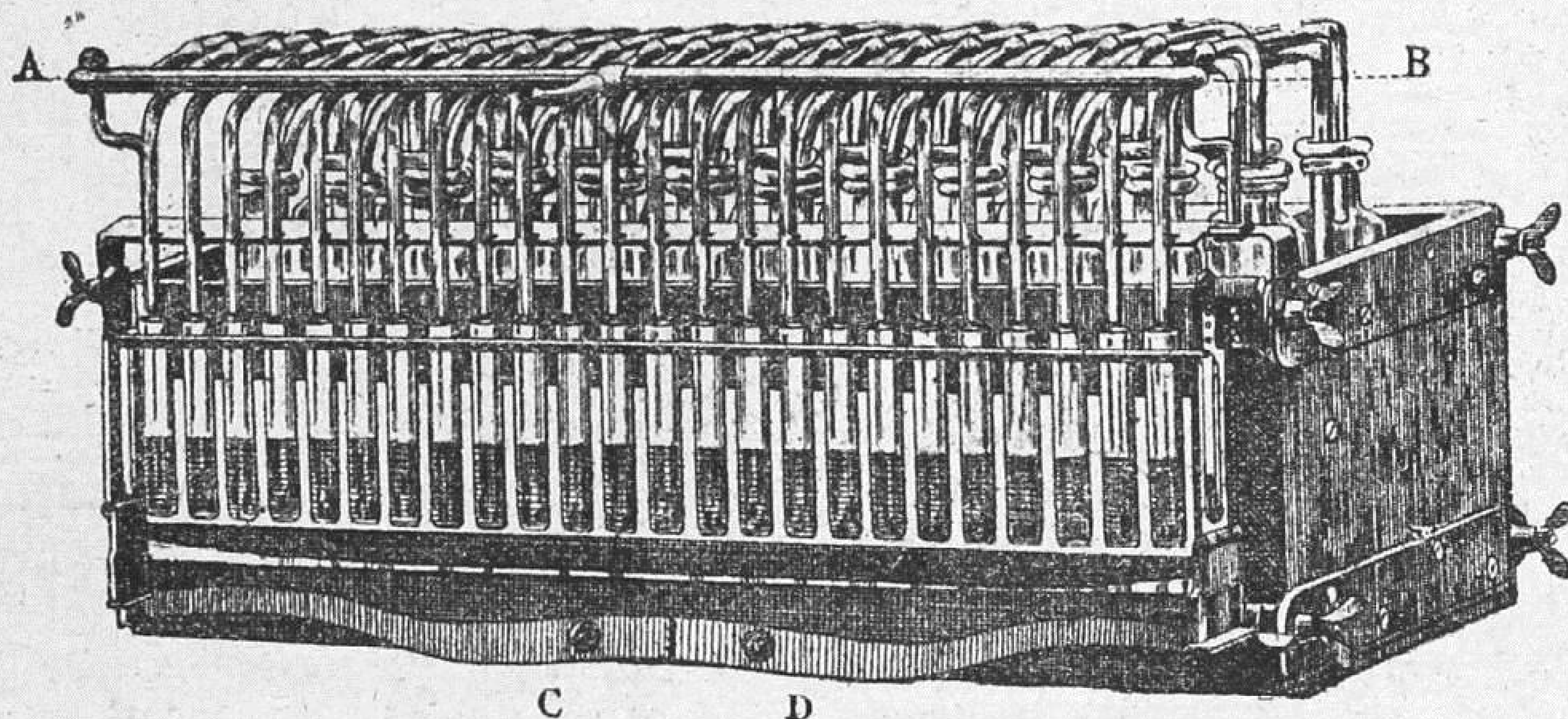


Fig. 1. — Dispositivo per la distribuzione istantanea delle soluzioni clorosodiche nei 24 tubetti del supporto. Il supporto (rappresentato dalla fig. 2) è applicato sotto i tubi di deflusso. — *A B*, Collettore dei tubetti brevi delle bottiglie. — *C D*, Dispositivo a leve con due piattelli alle estremità per l'innalzamento del supporto.

Dettagli del metodo:

A) *la distribuzione delle soluzioni* nei 24 tubetti si può fare rapidissimamente, usando un dispositivo analogo a quello rappresentato dalla figura 1 (1).

Le 24 bottiglie piatte sono disposte *di costa* in due file di 12 ciascuna, in modo che il collo di ogni bottiglia della seconda fila capiti in mezzo a quelli delle bottiglie della prima fila. Ogni bottiglia è chiusa da

(1) Costruito dalla casa R. Damiani, Venezia.

un tappo di vetro a due fori: dall'uno di questi fori esce un tubetto di vetro che pesca profondamente nella soluzione di NaCl, e all'esterno si porta allineato con quelli delle altre bottiglie al dinnanzi della propria, cosicchè la serie delle prime 12 bottiglie ha dinnanzi a sè la serie dei 24 tubetti, tutti sulla stessa linea e a egual distanza dal piano del tavolo. I secondi fori dei tappi di vetro, comunicano tutti per mezzo di un collettore a pettine *A B* con un innesto centrale, che si continua con un tubo di caoutchouc, soffiando nel quale si distribuisce in tutte le bottiglie contemporaneamente un eguale aumento di pressione, che provoca la uscita contemporanea delle varie soluzioni della serie dai 24 tubetti di deflusso allineati al davanti.

Il supporto (fig. 2 e 3) contenente le 24 provette destinate a ricevere le soluzioni è così costruito in misura, che ogni tubetto di deflusso di ciascuna bottiglia corrisponda alla imboccatura di ciascuna provetta del supporto, allorchè quest'ultimo viene introdotto sotto la serie dei tubi di deflusso. Se il riempimento delle provette non si fa uniforme per piccole differenze di equilibrio nell'interno delle bottiglie o di calibro dei

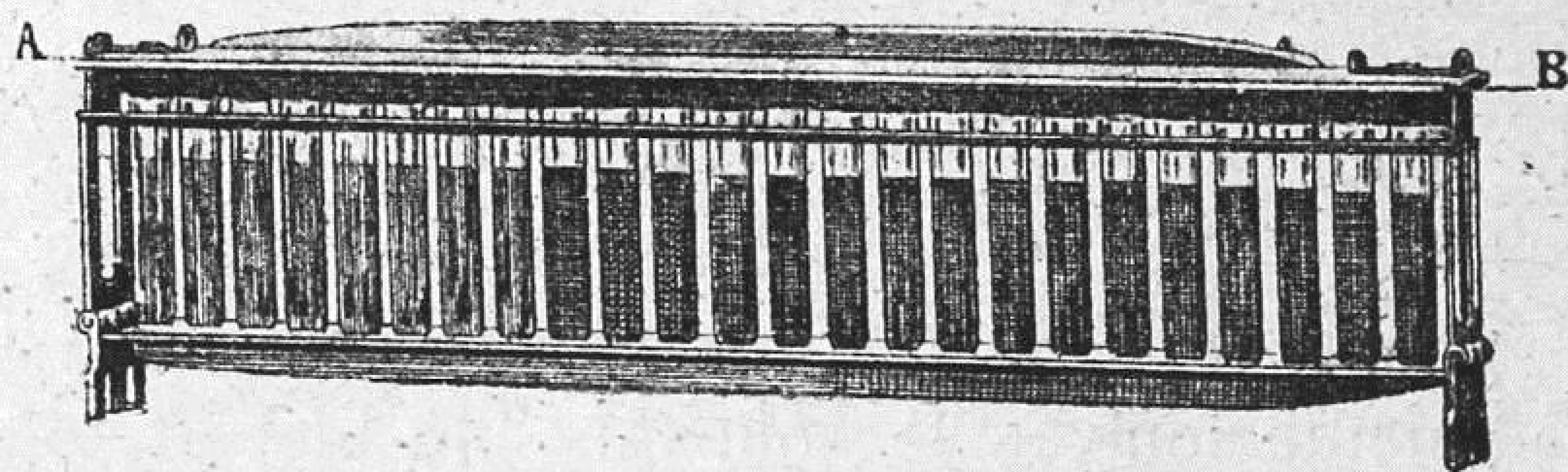


Fig. 2. — Supporto munito di coperchio *A B* mobile e di 24 tubetti nei quali è stata fatta la distribuzione delle soluzioni e del sangue.

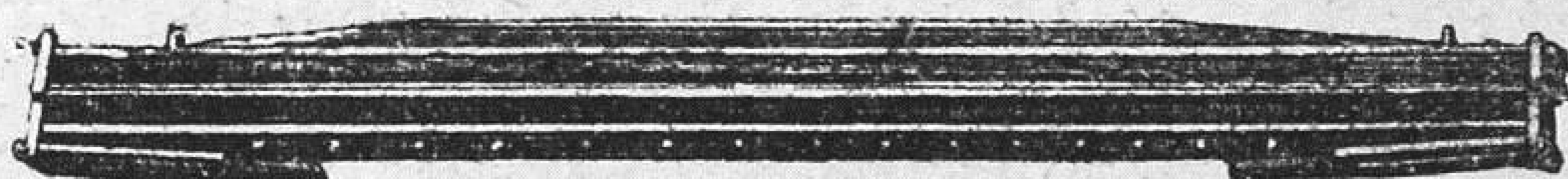


Fig. 3. — Il medesimo supporto, smontato dai tubetti e chiuso.

tubi, ecc., questo inconveniente viene ovviato facilmente riempiendo in un primo tempo fino all'orlo quelle delle 24 provette che accidentalmente sono più rapide a caricarsi. Si introduce allora la serie dei tubetti di deflusso 2-3 cmc. entro le provette, innalzando il supporto per mezzo del dispositivo a due leve *C D*, e invece di soffiare si aspira: in questo modo, come ben si comprende, i livelli di tutti i 24 tubetti restano ugualizzati tutti sulla linea dei tubi di deflusso.

Lavaggio dei tubetti di deflusso prima dell'uso. — È indispensabile se è trascorso qualche tempo dall'ultimo uso dell'apparecchio e quindi le estremità inferiori dei tubetti si sono essiccate con lieve deposito di sale. Provocando l'uscita da ogni bottiglia di alcune goccie di soluzione (che si lasciano perdere) prima di introdurre il supporto sotto la serie dei deflussi, si raggiunge lo scopo.

Mescolamento del sangue colle soluzioni. — Trattandosi di sangue non defibrinato, occorre sia fatto rapidamente. A questo scopo si fa uso del supporto rappresentato dalla figura 2, munito del coperchio *A B*, che si innesta a pressione e che alla sua faccia inferiore è provvisto di un cuscinetto di caoutchouc che chiude ermeticamente l'imboccatura di ogni

provetta. Applicato adunque rapidamente il coperchio, il supporto viene ripetutamente capovolto per mescolare tutte le soluzioni col sangue. Il supporto, costruito in metallo, è smontabile e riducibile a piccolo volume, quando siano tolte le provette (fig. 3), così che nella cassetta che contiene le 24 bottiglie possono trovare facilmente luogo 4-6 di questi supporti.

B) *Osservazione delle resistenze.* — Per agevolare il maneggio del supporto nell'esame *per trasparenza* e a *luce incidente*, lo si può appendere al muro per mezzo dei due piccoli occhielli, che vengono infilati entro due maschi corrispondenti piantati sul muro stesso o in un regolo di legno, che viene appeso al medesimo. In questo modo il supporto diventa girevole e lo si può comodamente osservare da un lato e dall'altro senza scosse, e quindi evitando di disturbare la sedimentazione dei globuli.

Il muro deve essere bianco e illuminato obliquamente dalla finestra, di modo che quando il supporto è scostato da esso, l'osservatore possa mettersi dietro la serie delle provette, avendo di fronte, al di là di questa, la sorgente della luce.

Questo dispositivo, tanto per ciò che riguarda il sistema di distribuzione istantanea delle soluzioni nelle provette, quanto per l'uso dei supporti a coperchio, agevola assai la osservazione, e la rende così comoda e rapida, che avendo a propria disposizione 4-6 supporti, si possono fare altrettante osservazioni nello spazio di un'ora e mezza, *comodamente*, compresa la estrazione del sangue dalla vena e la prima notazione dei risultati nel quaderno delle esperienze. Sono piccoli artifici di comodità, che ognuno può procurarsi con piccola spesa, e che agevolano assai la esatta osservazione.

Sopra tutto è da raccomandare la doppia osservazione, l'una immediata e l'altro dopo tre ore, a luce incidente e per trasparenza, e la notazione oltre che delle tre resistenze, anche delle « provette di passaggio », poichè taluni cambiamenti iniziali nei rapporti fra loro delle tre resistenze, si iniziano con variazioni nel numero della « provette di passaggio » come vedremo a suo luogo.

Per quanto riguarda la *precisione* del metodo nella indicazione delle tre resistenze, mi pare che raramente possano esservi dubbi notevoli.

Si possono rinvenire al microscopio (in condizioni normali) rarissimi globuli rossi anche nelle soluzioni precedenti la 0.30, 0.32, ma essi sono *impalliditi*, ciò che significa che la soluzione non è adatta a conservarli. A 0.30, 0.32 improvvisamente si trova un'abbondante quantità di corpuscoli rossi, perfettamente bene colorati (parecchi in ogni campo). La provetta che segue la resistenza media, si distingue dalle « provette di passaggio », pel ritardo della sedimentazione in quest'ultima. La prima provetta in cui dopo un'ora si forma nettamente l'anello limpido, dovuto alla separazione dei globuli, è solitamente quella che indica con sicurezza la R_2 — La resistenza minima è sempre facilmente apprezzabile. La degradazione del colore, dopo la sedimentazione, *non è uniforme* andando da

R_2 a R_3. Per lo più le ultime due soluzioni precedenti la R_3 si fanno improvvisamente pallidissime a confronto della notevole intensità di colore delle precedenti. Non di rado in casi patologici si può riconoscere nelle provette 0. 50 e 0. 52 e oltre che a prima vista si direbbero assolutamente incolori, ancora una tenuissima *nuance* di tinta paglierina *infinitamente sbiadita*, tanto che nell'osservazione delle provette contro luce diventa impossibile ad apprezzarsi. L'osservazione spettroscopica non dà più risultati a questo grado di diluizione della emoglobina. Io credo che il valore della R_3 non debba per così tenue grado di diffusione della emoglobina, venire spostato. Probabilmente i globuli di resistenza 0. 48 cedono traccie infinitesimali della loro emoglobina alle soluzioni 0. 50-0. 52, senza che alcuno di essi si scolori totalmente. Se queste provette di resistenza ultraminima sono numerose si possono indicare con R_4.

Notazione dei risultati — Siccome l'assegnazione delle tre resistenze a tre diverse provette presenta talvolta qualche incertezza, e negli animali, e in svariate condizioni fisiopatologiche si fanno molto numerose le provette di passaggio precedenti le R_2 e R_3, e anche l'esame microscopico in queste condizioni lascia talvolta qualche dubbio sulla assegnazione della R_1 — così è buona regola descrivere nel proprio quaderno di osservazione tutte le provette, e soltanto dopo aver raccolto l'intero materiale di osservazione assegnare i valori delle R giovandosi del confronto immediato delle descrizioni. — Noi abbiamo così adottato un certo numero di « espressioni descrittive » che applichiamo sempre eguali in tutti i casi

Esse sono: *pel sedimento microscopico:*

- *a*) 1-2 globuli rossi per campo bene (o male) conservati.
- *b*) *3-5 globuli rossi per campo ben conservati* (R_1).
- *c*) parecchi globuli rossi per campo ben conservati.
- *d*) molti globuli rossi id. id.
- *e*) moltissimi id. id.

pel grado di trasparenza:

- *a*) limpida.
- *b*) quasi limpida.
- *c*) intorbidamento leggiero.
- *d*) intorbidamento discreto.
- *e*) *intorbidamento notevole* (R_2).
- *f*) intorbidamento massimo.

pel grado di colorazione:

- *a*) rosso vivo.
- rosso sbiadito.
- paglierino.
- pallidissimo.
- *incerto* (R_3).
- incolore.

L'espressione descrittiva che viene scelta come indice delle varie resistenze, è qui stata messa in corsivo. La scelta è naturalmente convenzionale.

Ad indicare la R_2 fu scelta la espressione « intorbidamento notevole » perchè effettivamente esso indica già che la grande maggioranza dei globuli si salva in questa soluzione, sebbene l'intorbidamento sia ancora suscettibile di aumentare leggermente nella provetta seguente.

L'espressione « incerto » riferita al colore della soluzione dopo la sedimentazione o la centrifugazione, fu scelta a designare la R_3, sebbene qualche provetta seguente attentamente considerata presenti ancora una sfumatura infinitesimale di colore, percettibile soltanto con speciali avvedimenti di osservazione (contro uno schermo bianco, confronto immediato con acqua distillata, luce incidente).

In condizioni fisiologiche la provetta « incerta » non esiste, e si passa subito all'incolore. In condizioni patologiche talora vi sono molte provette ancora oltre la « incerta » nelle quali è riconoscibile questa incertissima sfumatura di tinte, come già è stato avvertito. Allora si sogliono indicare queste provette, come provette di *resistenza ultra-minima* (R_4).

Quadro di una osservazione completa della serie delle soluzioni clorosodiche (sangue di manzo).

Resistenza	Soluzioni	Sedimento microscopico	Grado di trasparenza subito dopo il saggio	Grado di trasparenza 3 ore dopo il saggio	Grado di colorazione
	0. 30	Nessun globulo rosso .	Limpida	Limpida	Rosso vivo
	0. 32	Id.	Id.	Id.	Id.
	0. 34	Id.	Id.	Id.	Id.
	0. 36	1-2 globuli rossi scolorati	Id.	Id.	Id.
	0. 38	**3-5 globuli rossi ben conservati.**	Id.	Id.	Id.
R_1	0. 40	Parecchi globuli rossi ben conservati	Id.	Id.	Id.
p	0. 42	Molti globuli rossi ben conservati	Quasi limpida	Id.	Id.
p	0. 44	Moltissimi globuli rossi ben conservati	Id.	Id.	Id.
P	0. 46	..	Intorbidamento leggiero	Intorbidamento leggiero	Id.
P	0. 48	..	Id.	Id.	Id.
P	0. 50	..	Intorbidamento discreto	Intorbidamento discreto	Id.
R_2	**0. 52**	..	**Intorbidamento notevole**	**Intorbidamento notevole**	Rosso sbiadito
	0. 54	..	Intorbidamento massimo	Intorbidamento massimo	Paglierino
	0. 56	..	Id.	Id.	Pallidissimo
	0. 58	..	Id.	Id.	Id.
R_3	**0. 60**	..	Id.	Id.	**Incerto**
	0. 62	..	Id.	..	Incolore
	0. 64	..	Id.	..	Id.
	0. 66	..	Id.	..	..
	0. 68	..	Id.	..	..
	0. 70	..	Id.	..	..

Così condotto il metodo soddisfa bene alla valutazione di quel valore complesso, che si denomina resistenza del corpuscolo, e permette il rilievo di molti fatti riguardanti i reciproci rapporti delle tre resistenze. Introducendo anche la valutazione quantitativa della emoglobina e del numero dei corpuscoli rossi sedimentati, è dubbio se si possa raccogliere qualche maggiore dettaglio, ma il metodo presenta il grande svantaggio di costringere alla defibrinazione, oppure all'uso di sostanze anticoagulanti e di complicare assai la ricerca, senza scendere più addentro ad una analisi del problema della resistenza corpuscolare.

*
* *

Prima di chiudere, mi sieno concesse brevi osservazioni sul modo di condurre questi lavori sulla resistenza del sangue. Tre raccomandazioni mi parrebbero da farsi:

I. *L'assoluta identità del metodo*, senza di che non sarebbe possibile il valersi dell'immediato confronto dei numeri;

II. *Il numero sufficiente di determinazioni.* Molti autori fecero determinazioni anche numerose, ma isolate in condizioni svariatissime: specialmente questo è il caso per la maggioranza delle ricerche cliniche: furono esaminati molti ammalati, ognuno con una o due determinazioni. Nel corso del lavoro si vedrà come e quanto siano complicati i momenti che influiscono sulla resistenza delle emazie, spostandone subitamente o lentamente, temporaneamente o in modo duraturo, sensibilmente o meno, tutti o solo in parte i tre valori. È facile quindi convincersi che qualche ricerca isolata, capitata a caso in un dato periodo della malattia, e poi non più controllata, possa fornire valori accidentali influiti dalle condizioni del momento, e perciò destituita di ogni significato preciso, sterile, inutile. A che giova esaminare così dozzine di differenti ammalati? Eppure, molti autori adottarono un tal metodo, e raccolsero a caso centinaia di numeri, che servirono a creare un caos di contradizioni, e con esse una ingiusta sfiducia nel metodo;

III. *La collaterale ricerca di altre proprietà del sangue*, come, p. e., l'alcalinità, l'iperisotonia del siero, il punto di congelamento, la conducibilità elettrica, la densità, il numero dei globuli rossi, il potere emoglobinico, ecc., ecc.

Sono questi i mezzi maggiori che noi possediamo per interpretare gli oscillanti valori delle resistenze: basandoci sui puri e semplici valori di queste ultime ci aggireremo troppo spesso in un ginepraio di ipotetiche supposizioni, senza raggiungere mai la prova delle nostre asserzioni.

Fu soltanto seguendo questi precetti che noi riuscimmo coi nostri primi studi sulle intermittenti malariche a interpretare la ragione degli

anormali valori delle resistenze. Effettivamente non solo esaminammo gran numero di ammalati di una stessa forma, ma in ognuno facemmo sempre a momenti differenti ripetute osservazioni, ed ogni osservazione accompagnammo colla collaterale determinazione della densità del sangue, che sommariamente ci illuminava sulla fluttuante ricchezza corpuscolare del medesimo.

Anche oggi crediamo di raccomandare questo indirizzo agli studiosi dell'argomento: esso consiste, ripetiamo, nella identità di metodo, nella molteplicità di determinazioni nello stesso processo morboso, nella collaterale ricerca di quelle proprietà del sangue, che nel caso concreto possano giudicarsi più utili ad illuminarci sulla oscurità del problema.

Padova, maggio 1902.

II.

Il diabete insipido come anomalia del ricambio

per il dott. ANDREA FERRANNINI
professore pareggiato di Clinica e Patologia Medica nella R. Università di Napoli.

CAPO I. — Ricerche clinico-sperimentali.

Nell'anno scolastico 1892-93, essendo aiuto nella Clinica Medica generale e propedeutica di Pisa, diretta dal prof. Rummo, compii alcune ricerche sul ricambio materiale di un infermo di diabete insipido, e mi parve che quelle ricerche, pubblicate nel luglio 1894, conchiudessero per la esistenza di una peculiare modificazione del ricambio in quel tipo morboso. Nei due anni scolastici 1896-97 e 1897-98, ripresi questo studio nella Clinica medica di Palermo, diretta dal prof. Rummo, e dei risultati feci un brevissimo cenno nel resoconto dei lavori compiuti in Clinica, pubblicato nel luglio 1897 sulla *Riforma Medica*, nonchè in una comunicazione al X Congresso della Società Italiana di Medicina Interna, in Roma, nell'ottobre 1899.

Nella presente pubblicazione raggrupperò le osservazioni di quei tre anni di ricerche, corredandole dei dettagli rispettivi e delle considerazioni sui risultati osservati.

Ogni infermo, che formava obbietto di ricerca sul ricambio materiale, veniva allocato in reparto isolato. È inutile ricordare tutte le precauzioni prese per assicurarmi della esatta quantità e qualità degli alimenti, che si amministravano per ciascuna specie di dietetica. Del resto, la fiducia spontanea ed il buon volere dell'individuo, che si presta a ricerche sul ricambio materiale, sono la prima garanzia per l'autenticità dei risultati. Per quanto

militarmente istituita sia la sorveglianza, le infrazioni sono sempre possibili, quando l'ammalato vuole trasgredire gli ordini. Perciò ho l'abitudine di rifiutare, come non atti a ricerche rigorose sul ricambio materiale, gli infermi, che non riesco a persuadere di prestarvisi di buon grado.

Oltre ad assistere continuamente l'infermo, ho sempre preparato io stesso gli alimenti da amministrarsi ed ho assistito al pranzo, per essere sicuro che le vivande venissero completamente consumate, senza parlare della rigorosa sorveglianza perchè altri alimenti di soppiatto non fossero amministrati.

I due elementi del ricambio, che ho studiati più specialmente, sono stati il cloro e l'azoto.

Giova ricordare che nell'urina il cloro è combinato quasi tutto con il sodio, in piccola quantità con il potassio, in una più piccola quantità con il calcio e con il magnesio, in quantità addirittura minima con l'ammonio. È abitudine attribuire al cloruro di sodio tutto il cloro dell'urina; però 1 gr. di cloro rappresenta gr. 1. 67 di quel sale.

La quantità di cloro eliminata per l'urina nelle 24 ore, allo stato fisiologico, dipende dalla qualità e quantità dell'alimentazione, dalla distribuzione dei pasti, dalle condizioni di precedente sovrabbondanza o scarsezza di questo elemento nel plasma, da varianti assolutamente particolari a ciascun individuo. Con l'alimentazione comune, in media sono eliminati *pro die* gr. 6 a 7 di cloro, corrispondenti a gr. 10 a 11. 7 di cloruro di sodio; nella femmina l'eliminazione è alquanto inferiore.

Circa l'urea, la sua quantità eliminata per l'urina, allo stato sano, varia *pro die* da gr. 25 a 40, con una media di 33, alquanto minore nella femmina e maggiore nella infanzia da 3 a 6 anni. La influenza dell'alimentazione è spiccatissima: si hanno *pro die* gr. 51 a 92 con un'alimentazione esclusivamente animale, gr. 36 a 38 con un' alimentazione mista, gr. 24 a 28 con un'alimentazione vegetale.

Come medie dell'azoto totale (ureico e non ureico) nell'urina delle 24 ore, può ritenersi la cifra di gr. 11 a 13.

Per dosare il cloro del brodo, del pane, dell'acqua da bere, dell'urina, mi sono servito del metodo di Mohr, modificato da Neubauer e Salkowski, sempre previa cinefazione; per l'urina mi sono servito anche del metodo Volhard-Salkowski.

Per dosare l'azoto tanto dell'urina e delle fecce quanto dei diversi alimenti, mi sono servito del metodo di Kjeldhal-Wilfarth.

Quanto all'azoto ed all'acqua del pane e della carne, mi sono dispensato dal farne l'analisi, utilizzando i valori già stabiliti da Voit. Il pane bianco comune contiene, in media, su 100 grammi: acqua gr. 38. 51; azoto gr, 18. 88; grasso gr. 6 82. La carne di vitello magra contiene, su 100 grammi: acqua

gr. 72.31; azoto gr. 18.88; grasso gr. 7.41; ceneri gr. 1.32. La quantità di cloruro di sodio, che si elimina per le fecce, è tanto esigua, da potersi trascurare nell'analisi.

Di alcune ricerche, compiute su individui sani e sugli animali, riferirò nel capitolo II. Nel presente capitolo tratterò solamente delle ricerche eseguite sugl'infermi. Alla relazione dei risultati precedono pochi cenni sulle modalità del diabete insipido o mellito, in ciascuno dei casi clinici.

INFERMO *A*.

Carnassi Antonio, di anni 45, da San Giovanni (Pisa), colono, ammogliato con figli.

Sua madre è morta per paralisi cardiaca, però soffriva di fenomeni isterici; il padre è tuttora vivente ed ha sempre goduto buona salute.

Sino all'età di 33 anni, l'infermo non ha mai sofferta alcuna malattia di rilievo. Da allora, in epoche diverse, ha avuto una pleuro-pulmonite sinistra, di cui guarì in pochi giorni; un' angina assai grave, che si ripetè un anno dopo; or sono sei anni, una infezione palustre lieve, con febbri a tipo terzano, delle quali si liberò ben presto con il chinino; or fanno quattro anni, una ischialgia, di cui guarì, residuandone soltanto qualche crampo doloroso nell'arto corrispondente durante la notte. Non ha mai avuto infezione venerea o sifilitica. Non ha abusato di farinacei o di zuccherini; mai stravizi nel mangiare. Fuma ben poco e non ha abusato di liquori. Di carattere piuttosto tranquillo, non ha pensato che ad accudire ai suoi lavori campestri. Uno solo è qui il momento etiologico importante: lo abuso di vino, poichè l'infermo ne ha bevuto, come abitudine, 3 a 4 litri al giorno.

Un bel dì, nel febbraio 1891, mentre lavorava il campo, venne preso improvvisamente da sete ardentissima, una secchezza delle fauci straordinaria e contemporaneamente cominciò a sentirsi chiamato ad urinare, ad ogni ora o ogni ora e mezzo. La intiera giornata non fu che un continuo bere ed urinare. Sopratutto la poliuria fece impressione a lui, che, neppure quando era bambino, veniva chiamato di notte ad urinare. Assicura con certezza che, prima di quella polidipsia improvvisa, neppure nel giorno precedente si era accorto di essere poliurico. Da quell'epoca sino al momento della mia osservazione, cioè per lo spazio di ben tre anni di seguito, in estate, in inverno, in qualsivoglia stagione, la polidipsia e la poliuria hanno persistito con variazioni ristrette in modici limiti: neppure un solo giorno libero. La quantità dell'urina emessa nelle 24 ore ha variato tra gli 11 a 13 litri.

L'appetito non è nè aumentato nè diminuito. Appetisce e mangia ora come prima. Mai diarrea, nè stitichezza spiccata, nè altro disordine da parte delle vie digerenti. Non è dimagrato. Anche oggi, la costituzione si conserva robusta ed asciutta; il colorito è normale; l'aspetto florido; la cenestesi normale. Tranne che per la polidipsia e per la poliuria, oramai divenute abituali, per il resto lo infermo non si considera come tale.

Entrò nella Clinica medica di Pisa, sui primi di gennaio 1893, più per insistenza nostra, anzichè per impellente bisogno di liberarsi di quello, che lo infermo considerava, al più, come fenomeno curioso e molesto, non come vera malattia.

OSSERVAZIONE I. — Come caratteri dell'urina, sin dai primi giorni dell'entrata in Clinica, con dietetica mista, si notava: aspetto limpido, colorito pallidissimo (appena il n. 1 della tavola Vogel), peso specifico molto basso (tra 1003 e 1004), reazione acida debolissima, assenza assoluta di albumina

e di zucchero (negativo il saggio della fermentazione e quello della fenilidrazina), assenza di cilindri urinari o altri elementi morfologici anormali nel sedimento dell'urina per centrifugazione.

Il cloro *pro die* variava tra gr. 13 a 14.

Quantità dell'urina *pro die* variava tra cmc. 10000 a 12000. Era costante la ipercloruria dell'urina, anche quando la idruria diminuiva alquanto. Ad esempio, in un giorno con urina cmc. 8800 si ebbe cloro totale gr. 10.296, laddove un altro giorno, con circa cmc. 13000 si ebbe cloro totale gr. 11.703.

Osservazione II. — Da questi risultati preliminari passai a ricerche più rigorose intese a stabilire il bilancio del ricambio dell'acqua, del cloro e dell'azoto totale. In una serie di 22 giorni, compresi tra il 26 gennaio e e il 17 febbraio, la dietetica fu composta di pane gr. 500, carne di vitella magra ed arrostita gr. 250, brodo gr. 500, acqua potabile gr. 10000 a 13000. Il cloro esitato per l'urina è stato in media gr. 12. 5 *pro die* rispetto a gr. 11. 7 a 13 introdotti; azoto totale eliminato gr. 17 *pro die* rispetto a gr. 18 a 19. 3 introdotti.

Osservazione III. — Dal 19 al 23 febbraio si amministra *pro die* una dietetica composta di: carne di vitella magra ed arrostita gr. 450, nasello lesso gr. 150 e condito esclusivamente con olio crudo, uova da bere 5, niente brodo nè altra specie di alimento, come acqua quella distillata ed assolutamente esente di cloro. Al terzo giorno di questa alimentazione, l'esito del cloro totale era di gr. 7. 605 rispetto a gr. 1. 346 di cloro introdotto.

Osservazione IV. — Dietetica albumino-adiposa, ma con quantità normale di cloro, nel senso che gli alimenti solidi erano quegli stessi citati nella precedente Osservazione III, ma l'acqua potabile non era distillata e conteneva cloro gr. 1. 5 per 1000 e si somministrava anche il brodo, che conteneva come media cloro gr. 7. 893 per 1000. In altra serie di giorni, la dietetica era questa stessa, ma con l'aggiunta artificiale di altri gr. 12 a 20 di cloro (cloruro di sodio), ripartito nell'acqua potabile e nel brodo. Ebbene, durante questi due tipi di dietetica, si è notato, come media, che ad un esito di acqua gr. 16000 e di cloro gr. 18. 702 ha corrisposto un esito di acqua gr. 16380 e di cloro gr. 22. 464; l'azoto dell'urina gr. 21. 3.

Osservazione V. — Dalle 9 del 26 marzo alle 9 del 27, l'infermo resta ad assoluto digiuno, senza ingerire niente altro che acqua distillata gr. 8900. In queste 24 ore, la quantità dell'urina fu di cmc. 7650, con peso specifico 1006, acidità totale 0. 252 per 1000, cloro gr. 4. 095. Nelle 24 ore immediatamente precedenti a questo esperimento, con una dietetica albumino-adiposa, il cloro dell'urina fu gr. 7. 605 rispetto a gr. 6. 901 di cloro introitato e la quantità totale dell'urina fu di cmc. 13100.

Osservazione VI. — La dietetica riferita nella Osservazione II si amministra simultaneamente all'infermo Carnassi e ad altri 6 individui, di età compresa tra 30 e 50 anni, e normali quanto a stato del ricambio materiale. Come sintesi dei risultati osservati per 6 giorni di seguito il diabetico insipido eliminava, *pro die*, cloro gr. 12. 5 rispetto a gr. 11. 7 a 13 introitati, laddove ognuno degli altri individui eliminava, in media, cloro gr. 8. 92 rispetto a gr. 11. 7 a 13 introitati.

Infermo *B.*

Saldino Francesco Paolo, da Palermo, di anni 11, carpentiere.

Senza alcuna nota importante, quanto ad antecedenti ereditari personali, la malattia si è manifestata verso la fine di luglio 1895, il giorno consecutivo ad un forte ed improvviso spavento.

Fin dall'inizio, i due fenomeni fondamentali sono stati poliuria e polidipsia.

Nei primi tempi della malattia vi si aggiunsero anche bulimia e polifagia, le quali in seguito si sono venute attenuando sino a scomparire affatto.

Come stato generale, null'altro di notevole è da menzionare se non modico dimagramento. Nè vomito, nè dolentia nelle regioni renali od in altre parti del corpo; nè convulsioni. nè cefalea, nè febbre; nessun disordine da parte dell'apparato digerente.

Per circa 6 mesi, in principio della malattia, si ebbe costante incontinenza di urina.

La poliuria e la polidipsia, mentre l'infermo è stato curato in famiglia, hanno persistito senza intermittenza di sorta, variando esclusivamente nella intensità e senza alcuna regola spiccata in queste variazioni, tantochè si è passato, indifferentemente, nell'intervallo di un giorno all'altro, da 13 litri di urina nelle 24 ore (quantità massima) a 2 soli litri (quantità minima). Queste variazioni nelle quantità dell'urina erano state notate dalla famiglia e dal medico curante prima dell'entrata in Clinica.

Osservazione VII. — Dal 25 dicembre 1896 al 27 febbraio 1897, con una dietetica mista (carne gr. 180, pane gr. 400, pasta gr 300, latte gr. 200, caffè gr. 200, vino cmc. 200), la poliuria ha variato tra un massimo di 4500 cmc. di urina nelle 24 ore ad un minimo di cmc. 2700. La media quantità di urina è stata di cmc. 3600.

Poche volte si sono notati sbalzi notevoli e repentini; di solito la diminuzione o l'aumento sono stati abbastanza lenti. Cloro totale dell'urina, *pro die*, in media gr. 6. 5. Urea per 1000, cifra massima gr. 24. 776; cifra minima gr. 20. 864. Il peso del corpo ha variato tra kg. 28. 100 e 28. 900.

Osservazione VIII. — Dal 17 marzo 1897 al 4 aprile 1897, si amministra una dietetica albumino-adiposa, composta *pro die* di carne di vitello digrassata ed arrostita gr. 400, pesce gr. 200 lesso e condito con olio di ulive crudo, uova da bere 5 a 7; acqua distillata (assolutamente esente di cloro) gr. 3000.

Nella preparazione degli alimenti era escluso del tutto il sale da cucina, e già si è detto che l'acqua da bere era distillata. La dietetica non si componeva che di quanto è qui specificato. Era interdetto perciò l'uso di qualsiasi altra specie di bevanda, alimento o condimento.

Durante questa dietetica, si è notata stitichezza (1 scarica alvina, ogni 3 a 5 giorni), che però non ha richiesto l'uso di alcun farmaco. La quantita dell'urina ha presentato, *pro die*, come cifra massima, cmc. 3010; come cifra minima, cmc. 1950; come cifra media, cmc. 2560. Il suo peso specifico è stato, come massimo, 1006; come minimo, 1003; come medio, 1004. La reazione, sempre acida. Il cloro per 1000 è stato, come massimo, gr. 1. 3455; come minimo, gr. 0. 4095; in media, gr. 0. 605. L'urea per 1000 è stata come massimo, gr. 23. 472; come minimo gr. 20. 864; come media, gr. 22. 168.

Dal 3 al 4 aprile, giorno diciottesimo dall'inizio della dietetica albumino-adiposa e scarsissima di cloro (appena quelle tracce, contenute normalmente nella composizione chimica della carne e dell'uovo), la quantità dell'urina fu di cmc. 2120, il suo peso specifico 1006, la reazione acida, il cloro per 1000 gr. 1. 404, l'urea per 1000 gr. 24. 678. Il peso del corpo era di kg. 27. 00.

Osservazione IX. — Dal 4 al 5 aprile, si amministra la identica dietetica, con la variante che nell'acqua distillata da bersi (gr. 2000) si aggiungono gr. 2. 601 di cloruro di sodio. In queste 24 ore, la quantità di urina

è di 2200; il suo peso specifico 1008; la reazione alcalina; il cloro per 1000 gr, 2. 808; l'urea per 1000 gr. 24. 681.

La stessa dietetica si continua dal 5 al 6 aprile, dal 6 al 7, dal 7 all'8, con l'aggiunta di cloruro di sodio nell'acqua distillata (gr. 6. 201 dal 5 al 6; gr. 5. 07 dal 6 al 7; gr. 7 dal 7 all'8). La quantità di acqua ingerita è di cmc. 2800 dal 5 al 6; di cmc. 2200 dal 6 al 7; di cmc. 2100 dal 7 all'8. La quantità dell'urina, in questi tre giorni, è rispettivamente cmc. 2090, 2200, 2100; il peso specifico 1008, 1005, 1005; la reazione alcalina, acida, acida; il cloro per 1000 gr. 3, 159-2, 745 2, 164; l'urea per 1000 gr. 24, 776-24, 776-23, 382. Il mattino dell'8 aprile, il peso del corpo era di kg. 28. 300.

Osservazione X. — Dal 9 maggio al 6 giugno, la dietetica si compone *pro die*, di carne di vitello disgrassata ed arrostita gr. 180; maccheroni gr. 3(0, conditi con sugo di carne; pane gr. 400; latte con poco caffè gr. 400; vino cmc. 200; acqua potabile comune (non già distillata).

Ad onta di questo ritorno ad una dietetica mista comune, la polidipsia che era scomparsa o molto attenuata durante la dietetica albumino-adiposa e scarsa di cloro, non si ripresenta e la quantità di acqua ingerita *pro die* continua a mantenersi a cifra più bassa di quanto notavasi prima dell'inizio di quella dietetica, cioè è stata, come massima, gr. 2100; come minima, gr. 300; come media, gr. 1700. La quantità dell'urina ha continuato a diminuire, anche nei primi giorni del ritorno alla dietetica comune (cmc. 1900 dal 9 al 10 aprile; cmc. 1850 dal 10 all'11; cmc. 1500 dall'11 al 12; cmc. 1250 dal 12 al 13), e nel periodo dal 9 aprile al 6 giugno, la quantità è stata, come massimo, 1900; come minimo, 650; come media, 1220. Peso specifico, come massimo 1006, come minimo 1001, come media 1005. Cloro per 1000, come massimo gr. 4. 446; come minimo gr. 1. 813; come media gr. 2. 702 (il cloro delle 24 ore è perciò diminuito, tenendo presente che la quantità media di urina nelle 24 ore è di cmc 1220). Urea per 1000 cifra massima gr. 22. 168; cifra minima gr. 16. 962; media gr. 18. 072.

Osservazione XI. — Il mattino del 6 giugno, il peso del corpo era di kg. 31. 700. Si ritorna alla dietetica albumino-adiposa e scarsissima di cloro. Dal 6 al 7 giugno si amministrano: carne di vitello disgrassata ed arrostita gr. 500; pesce lesso gr. 200 e condito con olio di ulive crudo; uova da bere 5; acqua distillata (assolutamente esente di cloro) gr. 2000. Dal 6 al 7 giugno: quantità di urina cmc. 760, reazione acida, peso specifico 1007, cloro per 1000 gr. 1. 053; urea per 1000 gr. 30. 696. Dal 7 all'8 giugno identica dietetica con acqua distillata gr. 800; la urina come quantità è di cmc. 400; peso specifico 1005; reazione acida; cloro per 1000 gr. 0. 877; urea per 1000 gr. 30. 696. Dall'8 al 9 giugno, la identica dietetica, però con l'aggiunta di cloruro di sodio gr. 5 nell'acqua distillata gr. 650; la urina come quantità è di cmc. 315, il suo peso specifico è 1006, la reazione acida, il cloro per 1000 gr. 2. 633, l'urea per 1000 gr. 34. 533. Il peso del corpo kg. 31. 200.

Osservazione XII. — Nel gennaio 1898, alla consultazione esterna, visitai di bel nuovo l'infermo, che era uscito dalla Clinica di Palermo verso la fine di giugno 1897 ed in questo intervallo, si era attenuto, in famiglia, ad una dietetica mista. L'urina delle 24 ore dal 29 al 30 gennaio presentava i seguenti caratteri: quantità cmc. 2300, reazione acida, peso specifico 1005, cloro per 1000 gr. 3. 744, urea per 1000 gr. 17 264.

Infermo *C.*

Romano Castensio, di anni 30, da Sercardo Friordi (Sicilia), solfataio. È un diabetico mellito grave. La gravezza è rappresentata non tanto dalla percentuale dello zucchero presente nell'urina totale delle 24 ore (gr. 70 a

100 *pro die*, con una dietetica mista), quanto dall'ereditarietà diretta e similare del male (la madre era morta per diabete mellito), dalla denutrizione generale, dall'astenia, dalla precocità di queste due sindromi (che datavano dal primo manifestarsi della poliuria, della polidipsia e della glucosuria, nel 1896) e dalla loro persistenza per tutta la durata del male, dal primo inizio apparente nella metà di novembre 1896 sino all'entrata in Clinica, verso i primi di marzo 1897, nonostante il sopraggiungere della polifagia verso la metà di gennaio. Quando osservai per la prima volta l'infermo, la sua emaciazione generale era spiccatissima ed il peso del corpo era di kg. 39.400 (l'individuo però era abbastanza basso di statura); pallido il colorito della cute e delle mucose visibili. Il sangue mostrava ipocitemia senza oligocromemia (eritrociti 3,300,000; tasso emoglobinico 88 di Fleischl; leucociti 4000; normale la percentuale dei globuli bianchi neutrofili polinucleati, dei linfociti piccoli e grossi; assenza di cellule eosinofile e basofile). Il dinamometro segnava 35 a destra e 34 a sinistra; il polso era abbastanza raro (40 a minuto) con modica tensione; i riflessi tendinei rotulei erano normali.

Osservazione XIII. — L'infermo eliminava abbastanza zucchero per l'urina (da gm. 30 a 40 *pro die*), anche se sottoposto per vari giorni successivi ad una dietetica esclusivamente albuminoidea e grassa (due tazze di brodo, uova 7, carne di vitello e pesce da formare, in tutto gm. 1100). Anche al ventiduesimo giorno di questa dietetica, serbata rigorosamente e con piena condiscendenza dell'individuo in reparto isolato, l'urina delle 24 ore (cm. 1350) conteneva zucchero gm. 84.2 per 1000, oltre ad acetone: era assente l'acido etildiacetico. Per ottenere la scomparsa dello zucchero, era mestieri ridurre abbastanza la quantità dell'alimentazione albumino-adiposa, amministrando *pro die* soltanto due tazze di brodo, carne gm. 300, uova 7.

Osservazione XIV. — Dal 16 marzo 1897 al 4 aprile, la dietetica si compose di: carne di vitello digrassata ed arrostita gm. 900, uova da bere 7, acqua distillata (assolutamente esente di cloro) gm. 1500. Continuandosi questa identica dietetica, dal 4 al 5 aprile, l'urina presentava i seguenti caratteri: quantità totale cmc. 1300, reazione acida, peso specifico 1027, zucchero gm. 23.81 per 1000, urea gm. 23.383 per 1000, cloro gm. 0.877 per 1000. Il peso del corpo era di chilogr. 39, al mattino del 5. Dal 5 al 6, si continua la identica dietetica, però nell'acqua distillata da bere si aggiunge cloruro di sodio gm. 8.248, e i caratteri dell'urina sono i seguenti: quantità cmc. 1250, reazione acida, peso specifico 1030, urea gm. 24.776 per 1000, cloro gm. 1.696 per 1000. Dal 6 al 7, *cœteris paribus* come dietetica, il cloruro di sodio aggiunto all'acqua distillata è gm. 11.12 e l'urina presenta i seguenti caratteri: quantità cmc. 1250, reazione acida, peso specifico 1029, zucchero gm. 17.85 per 1000, urea gm. 24.776 per 1000, cloro gm. 5.265 per 1000. Dal 7 all'8 il cloruro di sodio aggiunto all'acqua distillata da bere è gm. 9.03 e l'urina presenta i seguenti caratteri: quantità cmc. 1300, reazione acida, peso specifico 1027, zucchero gm. 16.2 per 1000, urea gm. 23.382 per 1000, cloro gm. 6.142 per 1000. Il peso del corpo era chilogr. 40.400.

Infermo *D.*

Carollo Michele, di anni 28, da Uditore (Sicilia), calderaio della fonderia Oretea, ammogliato con due figli viventi e sani ed uno morto all'età di due anni e mezzo per difterite.

Precedenti neuropatici spiccati. Il nonno paterno aveva temperamento irascibilissimo ed è morto presso che folle. Uno zio paterno ed un fratello dell'infermo hanno presentate convulsioni sicuramente epilettiche. La nonna materna è morta con edema negli arti inferiori.

Come antecedenti personali, sono da notare: poliartrite acuta, durata per circa 40 giorni, all'età di 13 anni; infezione sifilitica, contratta a 21 anni, durante il servizio militare, e seguita da diverse manifestazioni secondarie, come dolori osteocopi pretibiali in ambo gli arti ed anche frontali, roseola, piastre mucose orali, caduta dei capelli. Dalla stessa età di 21 anni, prima della infezione sifilitica, ha cominciato a soffrire di affanno, abitualmente dopo sforzi muscolari, raramente anche durante il sonno, da essere costretto a levarsi di letto per fame di aria. Spesso, d'inverno, poca tosse con scarsissima espettorazione.

Ha abusato abbastanza di vino e di fumo.

Senza alcun momento occasionale, nell'ottobre 1896, l'infermo cominciò a bere molto ed urinare molto, senza che si modificasse l'appetito. D'allora sin oggi, la poliuria e la polidipsia, senza polifagia, hanno continuato ininterrotte, variando esclusivamente d'intensità. Il massimo nella quantità di urina è stato di litri 9 circa nelle 24 ore, il minimo litri 3. In nessun giorno, per 3 anni di seguito, si è ripristinata la quantità fisiologica di urina. In questo frattempo, ci è stato un certo dimagramento; la cinestesi si è depressa, ma ben poco; il senso genetico è rimasto integro; i dolori osteoarticolari si sono ripresentati e vi si sono aggiunti dolori, non molto intensi, in sedi diverse, ora in qualche ipocondrio, ora nella regione renale, ora sulla fronte.

La polidipsia e la poliuria sono più intense durante la notte.

Osservazione XV. — Al quarto giorno di una dietetica mista (carne gm. 180, maccheroni gm. 300, pane gm. 400, latte gm. 200, vino gm. 200, caffè gm. 100), il peso del corpo era chilogr. 59.300; il dinamometro segnava 75° alla mano destra, 85° alla mano sinistra e l'urina presentava i seguenti caratteri *pro die*: quantità cmc. 7500 (rispetto a gm. 7200 d'acqua potabile ingerita), reazione leggermente acida, peso specifico 1002, urea totale gm. 119.520; cloro totale gm. 8. 775.

Osservazione XVI. — Al tredicesimo giorno di una dietetica esclusivamente albumino-adiposa, scarsissima di cloro (gm. 5500 d'acqua distillata; carne di vitello magra ed arrostita gm. 800; lardo gm. 75; uova 7) e corrispondente a calorie 2525, il peso del corpo era chilogr. 60.300, il dinamometro segnava 80° a destra, 75° a sinistra e l'urina presentava i seguenti caratteri: quantità delle 24 ore cmc. 5700, reazione leggermente acida, peso specifico 1003, urea totale gm. 109.560; cloro totale gm. 1.608. Al quattordicesimo giorno, si continua la identica dietetica, però con l'aggiunta di cloruro di sodio gm. 6, e nelle 24 ore l'urina presenta i seguenti caratteri: quantità totale cmc. 8000 (rispetto a gm. 8000 d'acqua ingerita), reazione leggermente acida, peso specifico 1002, urea totale gm. 159 360, cloro totale gm. 6.552. Al quindicesimo giorno, identica dietetica e anche con l'aggiunta di cloruro di sodio gm. 6, e l'urina presenta i seguenti caratteri: quantità totale cmc. 10,000 (rispetto a gm. 9000 di acqua ingerita), reazione leggermente acida, peso specifico 1002, urea totale gm. 172.64; cloro totale gm. 8.775. Dal sedicesimo al diaciannovesimo giorno si mantiene la identica dietetica, ma si sopprime l'aggiunta di cloruro di sodio; ebbene in questi tre giorni l'urina ha presentate le tre seguenti modificazioni, che dispongo nell'ordine cronologico di successione: quantità totale

cmc. 7500-6500-6500 (rispetto ad acqua ingerita gm. 7500-6800-6500), reazione sempre leggermente acida, peso specifico sempre 1002, urea totale gm. 5, 265-4, 563-2, 281.

Infermo *E*.

X. Z. è un infermo, di anni 48, poliurico, che venne l'11 aprile 1897, a chiedere lo esame dell'urina, preoccupato di una poliuria, che datava da un anno e mezzo circa e si accompagnava a modica polidipsia. Come momento occasionale della poliuria, l'individuo non seppe additare alcunchè di preciso. Aveva spiccati precedenti neuropatici (suo padre morto con tabe dorsale) ed egli stesso era eminentemente istero-neurastenico.

Osservazione XVIII. — Trattandosi di un ammalato di consultazione privata, potei appena avere l'urina raccolta nelle 24 ore e che presentava d'importante i seguenti caratteri: quantità totale cmc. 6000, colorito molto pallido (appena n. 1 della tavola Vogel), aspetto alquanto torbido, peso specifico 1005, reazione leggermente acida; assenza di zucchero, di albumina, di sangue; discreta copia di muco senza piociti, nè cilindri, nè eritrociti; urea gr. 18. 256 per 1000; cloro gr. 5. 265 per 1000.

CAPO II. — Riassunto dei risultati.

Stoermer, che, in una tesi inaugurale del 1892, ha raccolti i dati su 133 casi di diabete insipido, riferisce che, nella maggioranza dei casi, il cloro e l'urea presentano cifre abbastanza superiori alla norma. La cifra dei cloruri ha variato, *pro die*, da gr. 15 a 30. Julius Vogel cita un caso, in cui la cifra dei cloruri ha raggiunto persino i gr. 48 nelle 24 ore. Non sono mancati casi, in cui la cifra di cloruro è stata uguale a quella normale o l'ha superata di poco, come in un caso riferito da Fontana, in cui la cifra dei cloruri, calcolati come cloruro di sodio, era in media gr. 13. 61 ed in un caso di G. Ascoli in cui, con una quantità di urina, variabile da litri 7 a 9 nelle 24 ore, i cloruri espressi come cloruro di sodio hanno presentato la cifra di gr. 2. 856 per 1000 in un'analisi, e gr. 1. 950 per 1000 in altra analisi.

La cifra dell'urea, nei casi sinora pubblicati, ha variato da gr. 33 a 133, con la media di gr. 50 a 90 *pro die*. L'acido urico è raramente in eccesso ed allora Bouchardat ne ha rinvenuto persino gr. 6 nelle 24 ore. Le materie estrattive (xantine, ipoxantina, creatina, creatinina, ecc.) anche spesso sono in eccesso (gr. 38 a 88). I fosfati hanno variato da gr. 5 a 9.

Abbastanza ovvia sembra la spiegazione data dagli osservatori, che si sono occupati della ipercloruria e della iperazoturia nel diabete insipido. Una volta che in questa malattia il rene elimina continuamente molta acqua, è parso naturale che questa molta acqua, nello eliminarsi, trascinasse seco anche molto cloro, per modo che la ipercloruria sarebbe conseguenza della idruria. Questa interpretazione, dirò così, esclusivamente fisica, è quella

stessa, che si ha l'abitudine di dare a quella identica ipercloruria, notata in altre condizioni morbose, come il parossismo della febbre malarica, le convulsioni epilettiche, le agitazioni maniache di certi folli, specie se polifagici, il riassorbimento rapido di cospicui versamenti ascitici.

Però, parecchi fatti che ho osservati e riferiti nel cap. I, mentre mi convincono della troppa semplicità di quella interpretazione, mi additano che dietro la ipercloruria si nasconde una speciale anomalia nel ricambio del cloro, la quale può sussistere anche senza bisogno di quella ipercloruria.

Riassumendo i risultati descritti nel cap. I, giova anzitutto considerare che su 4 infermi di diabete insipido, che ho studiati, in 2 esisteva ipercloruria (Osserv. VI, XVIII), in 1 esisteva cloruria normale (Osserv. XV), in 1 si notava ipocloruria (Osserv. VII). Intanto nello infermo, che presentava ipocloruria, questo fatto si notava, anche quando lo introito di cloro con gli alimenti era normale e la poliuria era spiccata (Osserv. VII), come normale lo introito di cloro e molto persistente ed intensa la poliuria erano nell'altro infermo, che presentava cloruria normale (Osserv. XV). In altri termini, ho notato che un diabetico insipido, il quale introiti costantemente per parecchio tempo la quantità normale di cloro, può esitarne per l'urina una quantità corrispondente alla cifra fisiologica o anche inferiore a questa cifra, ad onta che con la poliuria elimini molta acqua attraverso i reni.

Per contrario, in uno dei diabetici insipidi, che presentavano ipercloruria, questa si è mantenuta sempre superiore alla idruria, non mai questa superiore alla prima, ad onta che anche normale fosse lo introito di cloro (Osserv. I, II). Anzi, in alcuni giorni, in cui indussi lo infermo a resistere all'ardente sete, il più che potesse, e bere il meno possibile, la poliuria si ridusse, sebbene di poco (da cmc. 11500 a 10000), ma la ipercloruria restò immutata. In altri termini, un diabetico insipido, che introiti la quantità normale di cloro, può esitarne per l'urina una quantità sempre superiore alla norma, indipendentemente dalle variazioni della coesistente poliuria.

Si sa che la ingestione di una grande quantità di acqua, questa specie di lavacro generale del nostro ambiente interno, in condizioni fisiologiche, è capace di esagerare la quantità di cloro eliminata per l'urina. Ma, questo eccesso di eliminazione dura per breve tempo, perocchè, se resta normale lo introito di cloro, ad onta che si continui a bere molto, potrà vedersi ancora un certo grado di poliuria, laddove il cloro dell'urina andrà scemando, sino a raggiungere la cifra abituale od anche inferiore alla norma. Falk, in un individuo sano, che di notte eliminava in media gr. 0,13 di cloro all'ora, ha notato che, dopo la ingestione di un litro e mezzo di acqua, il cloro dapprima aumentava, salendo a gr. 0. 60, ma poscia diminuiva, scendendo a 0. 10, cioè al di sotto della cifra, che era abituale quando non avea luogo quella ingestione di acqua.

Anche nei malati, che non siano diabetici insipidi, la brusca immissione di una certa quantità di acqua nel circolo, fa eliminare molto cloro per l'urina. Vogel cita un cardiopatico, in cui, durante il riassorbimento del liquido ascitico ed edematoso per effetto della digitale, nel corso di 3 giorni il cloro nell'urina salì a gr. 35 ed anche 55, 46 *pro die*. In altro infermo, in sole 24 ore, il cloro dell'urina, dopo l'uso della digitale, salì da 6, 60 a 45. Però, come ho osservato in ricerche istituite amministrando *pro die* gr. 4 a 5 di diuretina ad infermi di malattie diverse dal diabete insipido e da quelle del ricambio in genere, nei primi due a tre giorni con la poliuria (cmc. di urina 2100 a 3000 nelle 24 ore) coesisteva ipercloruria (cloro gr. 20 a 23 *pro die*), ma, nei giorni successivi, si ebbe persino ipocloruria (cloro gr. 9. 5 a 10), ad onta che la poliuria, provocata dal farmaco, persistesse.

Sicchè, deve ritenersi come singolarità morbosa del diabetico insipido, ricordato precedentemente, il fatto della persistenza della ipercloruria, tanto durante la persistenza della poliuria quanto durante una modica diminuzione di questa poliuria.

D'altro canto, tutti i fisiologi, che hanno fatto ricerche sul digiuno in genere e sul digiuno di cloro in ispecie, hanno costantemente notato che, in quelle condizioni, dall'organismo viene trattenuto più il cloro che l'acqua. Basti ricordare che Immanuel Munk, nel suo studio sul digiuno di Cetti, vide il cloro dell'urina ridursi nelle 24 ore a soli gr. 0. 6 nel decimo giorno di digiuno, dalla cifra di gr. 5. 5, che invece si notava nell'ultimo giorno precedente allo inizio del digiuno, non ostante che la quantità dell'urina emessa fosse ancora abbastanza cospicua e lo individuo ingerisse ancora una buona dose di acqua. Parimenti, nelle ricerche sul digiuno di cloro, Forster ha notato, sin dai primi giorni, diminuzione straordinaria di cloro nell'urina, non ostante che la quantità di questa non fosse molto diminuita. Invece, nello stesso diabetico insipido, a cui mi sono riferito antecedentemente, sebbene per 3 giorni di seguito si amministrasse una dietetica, in cui il cloro era contenuto in quantità minima, pure questo elemento si eliminava per l'urina in quantità tale quale poteva aspettarsi, se normale ne fosse stato lo introito con gli alimenti (Osserv. III).

Oltre a ciò, Falk, in adulti sani, ha notato che, in seguito alla somministrazione di alimenti molto salati, non aumenta subito il cloro nell'urina: nel primo giorno cloro gr. 6, nel secondo giorno cloro gr. 7. 8, nel terzo giorno gr. 10. 3. Viceversa, quando ad arte gli alimenti contengono pochissimo o niente sale, sin dal primo giorno il cloro diminuisce e di molto nell'urina: primo giorno gr. 2. 5; secondo giorno gr. 1. 6; terzo giorno gr. 0,9.

Kast ha fatto il seguente esperimento. Ad un cane si dà pochissimo cloro con l'alimentazione, epperò il cloro dell'urina si vede molto diminuire.

Or bene, se, dopo che si è ottenuta questa diminuzione, s'iniettano a quel cane cmc. 200 di sangue di un altro cane, si vede, nel giorno seguente alla iniezione, la cloruria dell'urina attenuarsi più di prima, come non sarebbe parso logico, una volta che con il sangue iniettato si era venuto ad introdurre nell'organismo una cospicua quantità di cloro. Per contrario, atteso l'aumento della massa totale del sangue iniettato, il cloro è venuto a trovarsi nel sangue in proporzione anche minore di prima, quindi più di prima l'organismo ha sentito il bisogno di trattenerlo.

In altri termini, nell'organismo sano il cloro ha la tendenza a restarvi fissato, vuoi se vi viene introdotto in quantità superiore al necessario (perchè allora lo eccesso dello introito va a depositarvisi come fondo di riserva), vuoi se viene ridotto nel suo introito ad una cifra inferiore alla media normale.

Proprio l'opposto ho osservato in altro infermo di diabete insipido, nel quale la cloruria abitualmente era normale, quantunque fosse spiccata la poliuria. Appena riducevo al minimo lo introito del cloro, vedevo, sin dal primo giorno, abbassarsi la cifra di quell'elemento minerale nell'urina; viceversa, appena aumentavo la quantità di cloro nell'alimentazione, in quel medesimo giorno si elevava la sua cifra nell'urina (Osserv. XIV).

La importanza di questo fatto risulta ancora più evidente, se si riflette che l'ho parimenti osservato, ma in proporzione abbastanza minore, nel diabetico insipido, in cui il cloro dell'urina era abitualmente inferiore alla norma, come risulta dalle ricerche, in cui, anzitutto, con la opportuna dietetica, tanto in quell'infermo, quanto in un malato di diabete mellito, ridussi a cifra minima, compatibile appena con la esistenza, lo introito e quindi l'esito di cloro. Dopo avere affamato l'organismo per il cloro e indotto una vera inedia di questo alimento minerale, ne ripresi l'amministrazione in dosi crescenti, ma calcolate in modo che ciascuno dei due organismi ne ricevesse quasi la stessa quantità, per ogni chilogrammo di corpo. Anche in questo altro diabetico insipido, sin dal primo giorno della ripresa dell'amministrazione, il cloro si eliminò per l'urina in dose sempre crescente, quantunque in minore proporzione di quanto si verificava simultaneamente nello infermo di diabete mellito (Osserv. IX, XIV). Però è interessante notare che lo eccesso di eliminazione del cloro aveva luogo nel diabetico insipido, anche nei giorni, in cui la poliuria era ristretta in modici limiti.

Oltre a ciò, in altro ordine di esperimenti, in cui indussi un altro infermo di diabete insipido a restare a digiuno per 24 ore e semplicemente bere molta acqua distillata, il cloro diminuì nell'urina, ma in maggiore proporzione che non il cloro diminuì la idruria, ad onta che la quantità di acqua introitata fosse cospicua (Osserv. V).

L'anomalia nel ricambio del cloro viene rilevata anche da un altro fatto.

I fisiologi hanno notato che, restando la stessa la introduzione di cloro nell'organismo, la dietetica prevalentemente albuminoide più di tutte riesce a menomare la eliminazione del cloro; reciprocamente, restando la stessa la introduzione degli albuminoidi, si osserva che la simultanea introduzione di cloro riesce a menomare la decomposizione di quelli.

Forster ha veduto che, quando ad un cane si dà a mangiare abbastanza carne, la quantità di cloro eliminata per l'urina è inferiore anche a quella notata durante il digiuno di cloro o durante la inanizione.

In alcune mie ricerche sperimentali sul proposito, osservai che in un cane da pastore, di mesi 9 e del peso di chilogr. 6, somministrandogli come dietetica soltanto acqua artificialmente resa abbastanza salata (cloruro sodico gr. 86. 26 per 1000), si eliminava per l'urina più cloro (gr. 5. 08 a 7. 12) che non quando, mentre si somministrava la identica quantità di acqua e parimenti salata, si davano nel tempo stesso gr. 400 di carne di vitello nelle 24 ore (il cloro nell'urina delle 24 ore ha variato in questo caso da gr, 4. 72 e 3. 15).

In altri termini, gli albuminoidi funzionavano come sostanze di arresto per la eccessiva eliminazione di cloro, la quale aveva luogo attesa la persistenza nell'aumento artificiale dello introito.

Pugliese ha del pari notato che il cloruro di sodio, somministrato ai cani in dosi relativamente piccole per un periodo di parecchie settimane, dà luogo certamente ad un risparmio di sostanze azotate.

Per contrario, su 4 infermi, che ho studiati, in 3 era spiccata la iperazoturia (Osserv. VII, XV, XVII), anzi tra questi 3 infermi trovansi tanto quello, in cui la cloruria era normale (Osserv. XV), quanto quello, in cui il cloro dell'urina era piuttosto inferiore alla norma (Osserv. VII). Del resto, nella letteratura del diabete insipido è notoria la frequente coesistenza di una iperazoturia, come ho posto in rilievo al principio del presente capitolo, cioè il cloro e le sostanze azotate non s'inibiscono reciprocamente nella loro eliminazione.

Intanto, in uno degli infermi stabilii di saggiare le modificazioni della poliuria, che potessero essere indotte da una dietetica, in cui fosse scarsissimo il cloro ed esagerata la quantità degli albuminoidi (Osserv. VIII). Sin dai primi giorni, dopo iniziata questa cura, la quantità di urina venne gradatamente diminuendo, da raggiungere la cifra normale, che non si era presentata dacchè erasi manifestata la malattia, cioè per il corso di un anno e mezzo di seguito (Osserv. X), non ostante i tentativi delle più disparate cure mediche. Rividi l'infermo altri sei mesi dopo che era uscito di clinica, durante i quali si era attenuto ad una dietetica comune, e la poliuria si

era ripresentata, ma in proporzione minore di quanto soleva notarsi prima dello inizio della cura dietetica (Osserv. XII).

In altro infermo, la stessa specie di cura dietetica produsse anche diminuzione della poliuria, ma in proporzione inferiore (Osserv. XVI) di quanto si era notato nell'altro caso.

Da questo complesso di fatti, qui riassunti, sono venuto traendo la conclusione che nel diabete insipido possa esistere un'anomalia nel ricambio del cloro, consistente nella eccessiva labilità o instabilità, in un potere iperdialitico di quell'elemento (cloro-iperdialisi), onde esso tende ad abbandonare l'ambiente intraorganico con la massima facilità (lisi-cloruria). Per questa anomalia, eliminazione di cloro e decomposizione delle sostanze azotate ben poco s'inibiscono scambievolmente, epperò spesso coesistono iperazoturia e ipercloruria. Ci sfugge la ragione, per la quale in certi diabetici insipidi, pur esistendo questa cloro-iperdialisi o lisi-cloruria, l'urina non sempre mostri ipercloruria, anzi talvolta dia cifre di cloro inferiori alla norma. Forse, in questi infermi, il cloro si elimina di più per altri emuntoi anzichè per i reni, i quali, allo stato sano, sono la via principale della eliminazione. Fisiologicamente, secondo le analisi di Verdeil, Weber, Dahnhardt, Porter, Wildenstein, Rose, il cloruro di sodio si elimina nella proporzione di gr. 0. 87 per il latte, 1. 45 per il succo gastrico, 2. 50 per il succo pancreatico, 5. 53 per la bile, 11 per l'urina; il cloruro di potassio si elimina nella proporzione di 0. 55 per il succo gastrico, 0. 93 per il succo pancreatico, 0. 28 per la bile, 4. 50 per l'urina. In ogni modo, cloro-iperdialisi e lisicloruria debbono ritenersi sinonimi di ipercloruria e a quelle non sempre segue questa. L'apparente contraddizione deve essere di spinta ad altre ricerche, intese ad illustrare il meccanismo intimo del ricambio del cloro, il quale sin'oggi è stato riguardato di solito nelle sue modificazioni quantitative e ben poco nelle sue variazioni qualitative. Eppure, lo stato del cloro-acido nel contenuto gastrico, basta a dimostrare che una identica quantità di cloro si comporta chimicamente e biologicamente in modo diverso, secondo che in quella quantità il cloro-acido sia più allo stato di fanerocloridria o più allo stato di criptocloridria, come ho dimostrato in modo diretto sin dal 1889. Quello che succede nel piccolo ambiente gastrico, è probabile che succeda anche nel grande ambiente intraorganico in genere, ove una identica quantità di cloro assumerà proprietà chimico-biologiche differenti, secondo il suo stato di maggiore o minore fissità di associazione (se non di vera combinazione, nel senso stretto della parola), specialmente con le sostanze albuminoidi. Nel diabete insipido, questa associazione sarebbe labilissima, instabilissima, donde la frequente, quantunque non costante, coesistenza della ipercloruria con la iperazoturia.

La dimostrazione di questo assunto è data dalle mie ricerche, in modo

indiretto, giusta il complesso di fatti riassunti in questo capitolo. Ad ulteriori studi è riservato fornirne una prova diretta.

CAPO III. — Considerazioni.

Le modificazioni nel ricambio del cloro, che ho posto in rilievo, possono assurgere alla importanza di una spiccata anomalia, perchè il senso di quelle modificazioni è affatto opposto a quanto si verifica nello stato sano ed anche in parecchie condizioni morbose, diverse dal diabete insipido.

Non ho bisogno di soffermarmi troppo sull'alto e complesso ufficio biologico del cloro. Esso è al certo uno dei regolatori fondamentali per le correnti di endosmosi ed esosmosi, che assicurano nella trama degli organi la continuità del ricambio, come introito ed esito. Per citare uno solo dei nostri umori e tessuti, nel sangue è evidentissima la influenza del cloro nello inibire tanto la eccessiva concentrazione quanto la soverchia disidratazione.

Secondo Winter, appena il tasso del cloro nel siero sanguigno raggiunge la cifra di 0. 61, i globuli sanguigni della maggioranza dei tipi animali si disgregano e dissolvono; perciò, quella cifra rappresenterebbe per i globuli la *resistenza-limite*. Del resto, oggi sono divenuti di uso comune nella semejologia del sangue non pochi metodi, poggiati appunto sul principio di giudicare la diversa resistenza dei globuli sanguigni dal grado di concentrazione della soluzione di cloruro di sodio, nella quale essi si dissolvono. Oltre a ciò, Buchner ha notato che il potere microbicida ed emolitico diminuisce molto sino a sparire, quando il siero sanguigno è diluito da una data quantità di acqua distillata, ad esempio da 7 volte il volume del siero. Se invece quella identica diluzione di 7 volte è fatta non dall'acqua distillata, ma da una soluzione di cloruro di sodio a 0. 7 per cento, allora il siero conserva inalterato il suo potere microbicida ed emolitico.

Quanto all'ufficio del cloro, come regolatore nel ricambio speciale delle sostanze azotate, me ne sono già occupato nel capitolo precedente, nè ho bisogno di ricordare la sua importanza come componente essenziale di tutti i liquidi digerenti. Del resto, non vi ha umore o tessuto della nostra economia, il quale sia sprovveduto di cloro, fatta eccezione per lo smalto dei denti, secondo le analisi di Robin e Verdeil.

A me preme invece insistere sul fatto che, nello esplicare il suo ufficio biologico, il cloro lo fa, restando attaccato, il più che può, all'ambiente intraorganico. Basti dire che il chimico, quando voglia estrarre il cloruro dai tessuti animali, con la semplice operazione del lavacro, non vi riesce, e le antiche analisi di Hoppe-Seyler, di Schmidt, confermate da quelle recenti di Schtscherbakow, provano che la linfa, il liquido cerebro-spinale, esami-

nati nelle più svariate circostanze, contengono sempre la identica quantità di cloro (nelle ceneri la cifra oscilla poco al di sopra o al di sotto di 0. 6 per cento). Secondo Robin e Verdeil, il cloruro di sodio entra nella composizione dei nostri tessuti, nella proporzione media di gr. 2. 69 per chilogramma di peso del corpo nell'adulto. Il plasma sanguigno di un uomo adulto ne contiene in tutto gr. 16. 7.

Anche nella maggioranza delle malattie, qualunque sia l'organo prediletto dal processo morboso e si tratti di decorso acuto o di decorso cronico, sempre che si presenta un pericolo così grave da compromettere l'esistenza, il cloro si attacca così tenacemente all'organismo che in quelle circostanze la ipocloruria, sino a cifre minime, non dosabili di cloro, diventa la regola. Nelle malattie croniche, Méhu è giunto persino ad additare nella ipocloruria, se molto bassa e costante, un sintoma di prossima fine.

Sembrerebbe, di primo acchito, che in queste circostanze, la ipocloruria dipendesse ora più da deficiente introduzione di cloro, come durante la dieta lattea esclusiva o nei gravi disordini degli organi digerenti; ora più da eccessiva eliminazione del cloro attraverso liquidi differenti dall'urina, come il sudore ed il contenuto intestinale nelle profuse diarree (colèra) o nella eccessiva diaforesi (sudori dei tisici); ora più da sottrazione brusca per la formazione rapida di versamenti cavitari (idropericardio, idrotorace, ascite) o di essudati (pulmonite lobare); ora più per la tossi-infezione generale (neoplasie maligne); ora più per la grave alterazione del sangue (clorosi) o dei centri nervosi (lesioni bulbari, rammollimenti cerebrali). Certo si è che, in alcuni casi, la ipocloruria deve dipendere da una ragione generica, nel senso che l'ambiente intraorganico è così modificato da non lasciare più eliminare il cloro di riserva e neppure buona parte di quello liberamente circolante.

Non sono mancate ricerche, da cui risulta che, iu quelle condizioni, anche se artificialmente s'introduce molto cloro nell'organismo, i cloruri dell'urina vi si mantengono sempre a cifra molto inferiore alla norma. Sul proposito, è molto dimostrativo un caso di diabete mellito riferito da Huchard: negli ultimi giorni, precedenti alla morte, mentre si rinveniva ancora zucchero nell'urina e la poliuria non era molto diminuita, per contrario il cloro dell'urina si eliminava appena alla dose di grammi 0. 35 *pro die*.

Laonde, la grande labilità nel ricambio del cloro, che ho posto in rilievo, può considerarsi come il primo contributo alla dimostrazione della esistenza di una *materia peccans* nel diabete insipido, la quale sinora non ha l'analoga in altre malattie.

Vero è che non sono mancati patologi, i quali hanno intuito il diabete

insipido come modificazione generale del ricambio. Bouillaud ha sempre sostenuto che diabete mellito e diabete insipido sono due forme di un identico processo morboso generale. Tra gli autori più recenti, De Dominicis sospettò che « fatta astrazione dei casi, nei quali il diabete insipido « è un sintoma di lesioni note, si tratti di una generale distrofia per auto- « intossicazione, e la eccessiva secrezione renale dipenda da sostanze « anormali contenute nel sangue, anzichè da aumento di pressione ar- « teriosa.

« Le sostanze suddette stimolatrici non sono certamente l'urea o le « altre, che normalmente stimolano i reni, poichè vi hanno parecchi casi, « nei quali per ricca dieta azotata si elimina pei reni eccessiva quantità di « urea, e pur tuttavia non ha luogo un diabete insipido. »

Del resto, la clinica chiaramente addita la frequente compartecipazione dello intero organismo, sotto forma ora di astenia muscolare, di anestesia tattile con iperalgesia e termoiperestesia della cute e delle mucose (Lasègue), di ambliopia senza lesione dimostrabile oftalmoscopicamente o talvolta con apoplessia retinica (Galezowski); ora di impotenza sessuale, che è quasi costante (Vogel, Bouchard); ora di psico-astenia, che può giungere sino all'idiotismo ed alla imbecillità (Bouchard); ora di dimagramento, di vera autofagia.

Però, prima delle mie ricerche, nessun osservatore aveva avuto occasione di rinvenire qualche anomalia del ricambio, che confermasse e spiegasse la compartecipazione di tutto l'organismo al processo morboso.

Si è parlato di diabete insipido azoturico o azoturia essenziale di Lecorché; di diabete insipido, ora fosfaturico, ora ossalurico, ora inositurico.

Intanto, quanto all'azoturia, o, per meglio dire, iperazoturia, si sono notati casi con iperazoturia o anche con quantità normale di azoto nell'urina (in un caso di G. Ascoli si aveva azoto dell'urina gr. 13 rispetto ad azoto degli alimenti 14. 5).

Onde, Julius Vogel conchiude che il ricambio dell'azoto non presenta nulla di speciale nel diabete insipido, e tutto dipende dallo stato delle vie digerenti. Se queste sono in buone condizioni e lo infermo mangia abbastanza, con la poliuria si accompagna iperazoturia; se invece le funzioni digerenti sono deficienti, si ha idruria con anazoturia.

Oltre a ciò, Bouchard ha descritto, sin dal 1873, una iperazoturia senza poliuria, osservabile sopratutto nelle giovanette adolescenti ed equivocabile con la clorosi, per la qualità delle manifestazioni generali: cute asciutta e di colorito terreo, astenia generale, ipocondria, sensibilità eccessiva al freddo, anoressia, costipazione, dimagramento rapido e spesso intensissimo, apiressia. L'urina è normale per quantità o poco diminuita, ma

presenta peso specifico elevatissimo (sino a 1049), con eccesso di urea, acido fosforico e sostanze estrattive.

Quanto alla inosituria, Külz ha notato che la inosite o zucchero muscolare, dopo la ingestione di molt'acqua, può osservarsi nell'urina anche di persone sane. Lo stesso Külz l'ha perciò notato spesso in casi di rene raggrinzato, in cui esisteva durante la vita spiccata poliuria. Anche Strauss ha sperimentalmente dimostrato che, facendo bere molta acqua ad individui sani, si vede comparire l'inosite, perchè sottratta ai tessuti dalla grande quantità di acqua circolante.

Circa il diabete insipido fosfaturico, già da tempo Dickinson ha fatto notare che la fosfaturia è in relazione con i disordini nervosi concomitanti.

J. Teissier, nel 1886, ha insistito su questa forma di diabete insipido con la denominazione di « diabete fosfatico ». Come risultato delle sue osservazioni, conchiude che, nella forma deuteropatica, questa fosfaturia è sintomatica di tubercolosi polmonare, ganglionare, o di gravi neuropatie con o senza lesioni organiche; nella forma protopatica o primaria, trattasi d'infermi, che precedentemente sono stati diabetici mellituriei e poscia diventano fosfaturici, forse perchè nel sangue il glucosio in eccesso si decompone in acido lattico, che favorisce la dissoluzione e quindi la eliminazione dei fosfati.

È ovvio che, nel diabete insipido, detto albuminurico, trattasi di nefrite interstiziale, di rene raggrinzato, o nella fase prodromica o nel periodo di stato.

G. Bird, che ha studiato il diabete insipido, detto ossalurico, non si dichiara sul rapporto nosogenetico tra ossaluria e diabete. In ogni modo, è noto che l'ossaluria si rinviene in tante altre condizioni morbose, coesista o non poliuria. Basti dire che è uno dei reperti urologici più frequenti nei neurastenici e negli artritici.

Invece la cloro-iperdialisi sinora non è stata rinvenuta in altre condizioni morbose ed è un'anomalia tale da concorrere a sostenere il sintoma fondamentale della malattia, la idruria. Un cloro, che abbia un potere osmotico superiore alla norma, richiamando continuamente acqua dai varî tessuti, molto di più che in condizioni fisiologiche, diventa perciò causa di poliuria, una volta che, anche fisiologicamente, la via principale di eliminazione del cloro è il rene. Con ciò non intendo dire che la idruria dipenda esclusivamente dalla cloroiperdialisi o lisicloruria; anzi, le mie ricerche, dianzi riassunte, provano che talvolta idruria e quantità di cloro nell'urina non procedono parallele. Per questo medesimo frequente disaccordo, non può sostenersi che la ipercloruria, quando si verifica nel diabete insipido, dipenda semplicemente dalla idruria. Cloro-iperdialisi e idruria si favoriscono scambievolmente, senza che possa sostenersi che l'una dipenda esclusivamente dall'altra.

Come pure, io stesso comincio dallo escludere che la cloroiperdialisi debba osservarsi in tutti i diabetici insipidi e costituisca la modificazione essenziale od esclusiva del ricambio in questo tipo morboso; non altrimenti che nessuno oggi sosterrebbe che glucosuria semejologicamente sia sinonimo di diabete mellito e molto meno patogeneticamente rappresenti tutto il diabete mellito.

Sono più che pago di avere semplicemente additata con le mie ricerche la prima prova analitica della concezione sintetica, che la clinica era venuta formandosi, quando aveva intuito nel diabete insipido un'anomalia generale del ricambio. Al tempo stesso, quella prova analitica sfata l'abitudine di spiegare patogenicamente la idruria nel diabete insipido, soltanto con ragioni meccaniche, e chiama in campo anche ragioni chimiche.

Al certo, tra le modificazioni anatomo-patologiche dei reni, osservate nelle autopsie dei diabetici insipidi (dalla ipertrofia generale, come nel grosso rene bianco del male di Bright, all'atrofia, come nel rene artero-sclerotico o ultima fase del male di Bright), nessuna è tale da rendere conto della idruria, senza dire che la lesione rinvenuta potrebbe riguardarsi più come effetto che come causa, nel senso che l'eccessivo afflusso di acqua ai reni, prodotto da ben altre ragioni, che rappresenterebbero il fulcro del male, imporrebbe all'organo un eccesso di lavoro, donde — per legge dinamica generale — prima la ipertrofia e poscia l'atrofia dell'organo.

Anche nella teoria neurogena del diabete insipido la ragione della idruria si ridurrebbe ad un fatto meccanico, ad una modificazione della circolazione renale, nel senso di maggiore pressione e di maggiore velocità nella corrente sanguigna locale, ad una permanente iperemia attiva dell'organo, provocata da sovreccitazione o paralisi di alcuni centri nervosi. Questa interpetrazione si fonda sui risultati della sperimentazione, secondo cui, non solamente il pavimento del quarto ventricolo, come nella classica esperienza di Cl. Bernard, ma anche altre parti del sistema nervoso (verme del cervelletto, midolla allungata, *tractus intermedio-lateralis*, nervi splancnici) stimolate o paralizzate, producono poliuria senza glicosuria, come fu dimostrato da Conrad Eckhard, che riprese, controllò e completò questa parte del lavoro del sommo fisiologo francese.

Questa teoria è analoga a quella sostenuta per la patogenesi del diabete mellito e poggiata sugli stessi esperimenti dianzi citati: in un identico animale talvolta basta localizzare lo stimolo o il mezzo paralizzante a pochi millimetri di distanza dal punto che, eccitato o paralizzato, produceva solamente poliuria, per vedere associarvisi anche la glucosuria. Se non pochi patologi non sanno acconciarsi a questa teoria neurogena, quando trattasi del diabete mellito, ciò devesi al fatto che in questa malattia è noto da tempo un elemento patogenetico, di ordine chimico, una *materia peccans* cir-

colante nel sangue, onde, come fonte del male, si è potuta additare l'anomalia ora più dell'uno, ora più dell'altro, tra gli organi che elaborano o trasformano o decompongono lo zucchero (pancreas, fegato, intestino, reni, ecc.). Però, senza dire che anche per il diabete insipido, secondo le ricerche qui esposte, può cominciare a parlarsi di una *materia peccans*, e nel diabete mellito la *materia peccans* è rappresentata non solamente dalla iperglicemia, ma anche dalle sostanze della intossicazione acida e di altre specie d'intossicazione, ancora ignote nei loro esponenti chimici; la clinica, tendendo a riguardare il diabete, tanto mellito, quanto insipido, come anomalia generale del ricambio, perciò stesso non è aliena dall'ammettere che l'anomalia coesista vuoi nel coordinatore collettivo del ricambio, il sistema nervoso, vuoi negli autonomi elementi cellulari differenziati di non pochi organi e nelle proprietà dei rispettivi fermenti o enzimi.

Questo medesimo concetto vale a conciliare con la realtà l'opinione di quei patologi, che si ostinano a ritenere nel diabete insipido, come fatto primario, la polidipsia.

Senza dubbio esistono infermi che urinano molto, soprattutto perchè bevono molto. La sete eccessiva in essi è il sintoma di un'anomalia dei centri nervosi. Trattasi di psicopatici ad idee fisse, che hanno la manìa di bere. Ma, la stessa dipsomania non esclude la coesistenza di altri disordini nei centri nervosi e nel ricambio di altri organi, i quali congiurano a sostenere quella poliuria, fondamentalmente dovuta, in quei casi speciali, alla polidipsia. Anche qui l'esclusivismo di ritenere questa polidipsia come fenomeno primario ed unico momento causale della poliuria, è dettato dal pregiudizio di volere tutto spiegare con dati di fatto, esclusivamente meccanici: l'infermo urinerebbe di più, unicamente perchè per il troppo bere molta acqua penetra nel sangue e quindi, elevando la pressione endovasale nei glomeruli malpighiani, si elimina dai reni in grande quantità.

Eppure, tra gli osservatori che hanno indagato obbiettivamente se realmente nei diabetici insipidi esista questa plètora idremica, che forzerebbe il rene alla idruria, alcuni (Geigel, Ascoli) hanno effettivamente rinvenuto il sangue più ricco di acqua, più diluito della norma, ma altri osservatori hanno per contrario trovato il sangue meno ricco di acqua. In un caso di Stoermer, il peso specifico notato da Quincke fu di 1066 rispetto alla media fisiologica di 1055 a 1058. Strauss ha trovato, come elementi solidi del sangue, in un caso 22, 21. in altro caso 22, 063 per cento rispetto alla media normale di 20, 844 per cento, non altrimenti che nel colera, secondo Schmidt, la cifra degli elementi solidi sale a 23, 915 per cento.

Questo stato diverso del sangue non sorprende più, quando si sia convinti che il ricambio dell'acqua, come di tanti altri elementi, è retto non solamente da condizioni di meccanica e d'idraulica, che possono essere

comuni a parecchi infermi, ma anche da condizioni chimiche, che possono variare da un individuo all'altro epperciò rendono ragione delle spiccate differenze.

Per citare un esempio, che, quantunque tratto da un altro campo di malattie, illustra questo concetto, ricorderò che nelle nefriti con idrope ed anasarca, se volessimo farci guidare esclusivamente dalle leggi meccaniche d'idraulica, dovremmo aspettarci di trovare il sangue povero di acqua, una volta che poca se ne elimina dai reni, ma molta può considerarsi eliminata per altre vie, perchè ristagnante nella trama dei vari tessuti ed in ispecie del cellulare, continuamente infiltrati. Eppure, le analisi di Askanazy hanno dimostrato in quelle circostanze, aumentata la quantità di acqua tanto nella massa totale del sangue (85 a 86 per cento), quanto nel siero sanguigno (sino a 94 per cento).

Del resto, anche se nel diabete insipido fosse certa e costante per tutti i casi la pletora idremica, questo fatto, considerato da solo, neppure spiegherebbe la idruria. È vero che il rene è il più importante emuntoio dell'acqua, ma, allo stato sano ed anche in altre malattie, l'acqua si elimina abbastanza pure per la superficie dello apparato respiratorio e della cute.

In un individuo, che beva molto ma che sia sano, l'acqua si elimina più per i reni o più per l'apparato cutaneo-pulmonare, secondo circostanze diverse e specialmente secondo le stagioni, ma non mai succede che si elimini quasi tutta per i reni ed in pochissima quantità come perspirazione insensibile e come traspirazione.

Invece, nel diabete insipido, spicca nettamente il contrasto tra la diminuzione della perspirazione insensibile, come è stato verificato dalle ricerche sopratutto di Bürger, e la forte idruria. Gli studi compiuti sul ricambio della sola acqua (C. Ph. Falk, Neuffer, Neuschler, Külz, Pribram, Oppenheim, Andersohn) hanno dimostrato che l'acqua eliminata per i reni è persino superiore a quella introdotta. Oppenheim riferisce di un malato di melanconia con poliuria, il quale, in 7 giorni, bevve 16 litri di acqua ed eliminò 28 litri di urina. Negli animali resi sperimentalmente poliurici, con o senza glucosuria, la limitazione nello introito di acqua menoma di ben poco la poliuria. Questo ultimo fatto non reca meraviglia, stante che l'acqua eliminata da un individuo non è soltanto quella ingerita in un dato giorno, ma è anche quella di riserva dei nostri tessuti.

In altri termini, nel diabete insipido, quanto a ricambio dell'acqua, l'anomalia più spiccata sta non tanto nell'eccesso dell'introito di acqua per la polidipsia o nella pletora idroemica — dato che questa sia costante — quanto nel fatto che un solo emuntoio si assume il compito di ristabilire l'equilibrio nel ricambio dell'acqua a discapito degli altri emuntoi, che viceversa funzionano meno del normale, onde succede che la cute è secca e la vescica è continua-

mente allagata. Per il diabetico insipido potrebbe dirsi che non esistono spiccate differenze di stagione: l'infermo è sempre in estate, perchè beve molto, e simultaneamente è sempre in inverno, perchè urina molto ed invece perspira e traspira poco.

Come è accennato precedentemente, la cloro-iperdialisi o lisicloruria, rende ragione di quello spiccato contrasto, senza esserne la causa esclusiva.

Sicchè le presenti ricerche sul diabete insipido, oltre che a ricondurre questa malattia fra le anomalie del ricambio generale, contribuiscono clinicamente anche ad assodare una verità di ordine fisio-patologico generale, secondo la quale la secrezione ed escrezione del rene deve considerarsi retta non solamente dalle condizioni anatomo-istologiche dell'organo e dallo stato idraulico-meccanico della sua circolazione, ma anche dalle condizioni bio-chimiche della crasi sanguigna, cioè dallo stato del ricambio generale nei nostri umori e tessuti.

CAPO IV. — Conclusioni.

1. Su 4 infermi di diabete insipido, quanto all'urina, in 2 si notava ipercloruria, in 1 cloruria normale, in 1 ipocloruria; in 3 era spiccata la iperazoturia e tra questi 3 infermi sono compresi tanto quello, in cui la cloruria era normale, quanto quello in cui esisteva ipocloruria. Il cloro e le sostanze albuminoidi reciprocamente s'inibivano ben poco nella loro decomposizione ed eliminazione.

2. Un diabetico insipido, il quale introiti costantemente per parecchio tempo la quantità normale di cloro, può esitarne per l'urina una quantità corrispondente alla cifra fisiologica od anche inferiore a questa cifra, ad onta che con la poliuria elimini molta acqua attraverso i reni. Nelle stesse condizioni normali d'introito di cloro, un altro diabetico insipido può esitarne per l'urina quantità sempre superiori alla norma, anche quando la coesistente poliuria diminuisca.

3. In un diabetico insipido con ipercloruria, sebbene, per 3 giorni di seguito, si riduca al minimo possibile l'introito di cloro, pure questo elemento si elimina per l'urina in quantità tale, quale potrebbe aspettarsi, se normale ne fosse l'introito.

4. Un diabetico insipido, il quale per 24 ore non introiti che acqua distillata, può presentare una diminuzione nell'idruria più spiccata della diminuzione nella cloruria.

5. Nel diabete insipido, qualunque sia l'introito di cloro, può notarsi una certa indipendenza tra la quantità di cloro (cloruria) e la quantità di acqua (idruria), eliminate per l'urina.

6. Nel diabete insipido, le modificazioni nell'introito del cloro si riverberano sull'esito del cloro per l'urina, molto più prontamente e più intensamente di quanto si verifica in individui sani. Questo fatto si osserva più spiccatamente nel diabetico insipido, che abitualmente presenta ipercloruria, anzichè nel diabetico insipido, che abitualmente presenta ipocloruria.

7. Una dietetica, in cui sia scarsissimo il cloro ed esagerata la quantità degli albuminoidi, quando venga continuata almeno per un mese, riesce nel diabete insipido a menomare la poliuria e persino condurre a cifra fisiologica la quantità dell'urina.

8. I fatti riassunti nei corollari 1 a 7 inducono ad ammettere, nel diabete insipido, la possibilità di una modificazione nel ricambio del cloro, consistente nell'eccessiva labilità o instabilità di questo ricambio (lisi-cloruria) od in una esagerazione del potere eliminatore o diabetico del cloro (cloro-iperdialisi). Questa modificazione può considerarsi come spiccata anomalia del ricambio, essendo di senso affatto opposto alle condizioni fisiologiche ed anche a quanto si verifica in malattie differenti dal diabete insipido, nelle quali il cloro esplica il suo ufficio biologico, restando abbastanza fissato all'ambiente intraorganico, da cui perciò si elimina lentamente. Sfugge la ragione, per la quale, in qualche diabetico insipido, pur esistendo questa cloro-iperdialisi e lisi-cloruria, l'urina non mostra ipercloruria, anzi dà cifre di cloro persino inferiori alla norma.

9. L'esistenza di una *materia peccans* nel diabete insipido viene dimostrata analiticamente, per quanto indirettamente, dalla predetta anomalia; concorre ad ascrivere questa malattia tra le anomalie del ricambio generale; nell'aumentato potere diffusivo del cloro addita una ragione, d'ordine chimico, per la idruria, senza esserne causa esclusiva; contribuisce ad assodare che la secrezione ed escrezione del rene è retta non solamente dalle condizioni anatomo-istologiche dell'organo e dallo stato idraulico-meccanico della sua circolazione, ma anche dalle condizioni bio-chimiche della crasi sanguigna e quindi del ricambio generale nei nostri umori e tessuti.

Napoli, li 15 gennaio 1900.

BIBLIOGRAFIA.

ALTHAUS. *Diab. insip. treated by galvanisme of the medulla.* Med. Times, 27 nov. 1880.

ANDERSOHN. *Beiträge zur Kenntniss der nichtzuckerführenden Harnruhr.* Inaugur. Dissert. Dorpat, 186.

ASCOLI GIULIO. *Sulla diuresi nel diabete insipido.* Clinica Medica, n. 7, 1899.

ASKANAZY. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. 59, H. 3 u. 4, 1899.

BARTELS. *Krankheiten des Harnapparats* in Ziemssen's Handb., IX, Bd. I.

BERNARD CL. Leçons de physiol. expér., 1855; Leçons sur la physiol. du syst. nerveux, 1858.

BOUCHARD. Tribune Médicale, 1873.

BOUCHARDAT. Annuaire Thérapeutique, 1846.

BUCHNER. *Die keimtodtende, die globulicide und die antitoxische Wirkung der Blutserum.* Munch. med. Woch., n. 8, 1892.

DANILEWSKY B. *Experim. Beiträge z. Physiologie des Gehirns.* Pflüger's Archiv. XI.

DICKINSON HOWSHIP. *Diseases of the kidney and urinary derangements.* London, 1875.

DE DOMINICIS. *Diabete insipido.* Trattato italiano di pat. e ter. med., diretto da Cantani e Maragliano.

ECKHARD C. Beitr. z. Anat. Physiol., 1872.

FALCK C. PH. *Beiträge zur Lehre von den einfachen Polyurie.* Deutsche Klinik, 1853, n. 41-43.

FERRANNINI ANDREA. *Prime ricerche sulla esistenza di modificazioni peculiari del ricambio materiale nel diabete insipido.* La Riforma Medica, 10 a 12 luglio 1894.

FERRANNINI ANDREA. *Seconda nota sulla esistenza di modificazioni peculiari del ricambio materiale nel diabete insipido e sulla sua cura.* La Riforma Medica, luglio 1897.

FERRANNINI ANDREA. *Il ricambio anomalo del cloro nel diabete insipido.* Comunicazione al X Congresso della Soc. ital. di med. int. Roma, ottobre 1899.

FONTANA V. *Alcune ricerche sopra un caso di diabete insipido.* Gazzetta degli osped. e delle clin., n. 16, 1897.

GAUTIER A. Cours de Chimie, t. III, 1892.

GRÜTZNER. *Beiträge zur Physiologie der Harnsecretion.* Archiv für die ges. Physiol. von. Pflüger. XI Bd. 1875.

HEIDENHAIN. *Absonderungsvorgänge in Hermann's Handbuch der Physiologie.* Leipzig, 1883

HOPPE-SEYLER. Medizin. Untersuch. Berlin, 1866-1871.

HEBERT. *Des chlorures dans les urines.* Thèse de Paris, 1874.

HUCHARD. *L'intoxication diabétique.* Revue de Clin. et de Thér., 1893.

KAHLER O. *Die dauernde Polyurie als cerebrales Herdsymptom.* Zeitschrift für Heilkunde, 1886.

KAST. Zeitschrift für physiol. Chemie. XII. S. 267-284.

KRAUS. *Beitrag zur Symptomat. des Diab. insip.* Zeitschrift für Heilkunde, 1887.

KÜLZ. *Beitr. zür Path. u. Ther. des Diabetes Mellitus.* Marburg, 1874.

LAFON. *Des chlorures dans les urines.* Revue d'Andrologie et de Gynécologie, 1895.

MAIGNANT I. *Des chlorures et de l'hypochlorurie.* Thèse de Paris, 1896.

MÉHU. *L'urine normale et pathologique.* Paris, 1880.

MUNK IMMANUEL. Berliner Klin. Woch., n. 24, S. 431, 1887.

NEUSCHLER. *Beiträge zur Kenntnis der Harnruhr.* Dissert. Tübingen, 1861.

OPPENHEIM. *Casuistische Beiträge z. Polyurie.* Zeitschrift f. klin. Med. Bd. V., 1882.

PUGLIESE. *Azione del cloruro di sodio sul ricambio materiale. Processi verbali della R. Accad. dei Fisiocritici di Siena*, n. 1, 1894.

QUINCKE. *Ueber den Einfluss des Schlafes auf die Harnabsonderung.* Leipzig, 1877.

RANKE. *Grundzüge der Physiologie des Menschen.* Leipzig, 1872.

ROBIN A. *Urologie clinique*, 1878.

SCHLESINGER. E. *Zur Kenntniss des Diabet. insip.* Inaug. Dissert. Berlin, 1874.

SENATOR. Münch. Med. Woch., 1892.

STRAUSS F. *Die einfache zuckerlose Harnruhr.* Inaugur. Dissert. Tübingen, 1870.

STOERMER ROBERT. *Der Diabetes Insipidus.* Inaugural-Dissertation. Kiel, 1892.

STRUBELL. *Deut. Archiv. f. Klin. Med.* Bd. 37.

TEISSIER J. Thèse de Paris, 1886.

ULTZMANN. *Ueber Polyurie.* Intern. klin. Rundschau, n. 13, 1887.

VINAY. Lyon Médical, 27 nov. 1898.

VOGEL J. *Krankheiten der Harn bereiten den Organe in Virchow's Handbuch der speciellen Path. und Ther.* Bd. VI, 2. Erlangen, 1856-1865.

VOIT. Hermann's Handbuch der Physiol., VI.

WINTER. *De l'équilibre moléculaire des humeurs.* Archives de Biologie, 1896.

Tip. Nazionale di G. Bertero e C. L. TRIMANI, *segr. resp.*
(44)

